

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

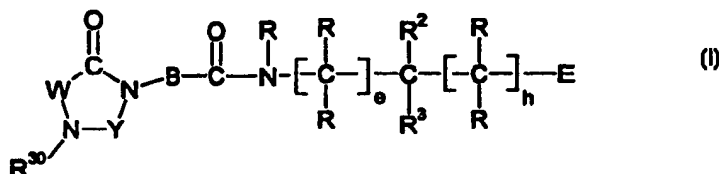


BT

<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07K 5/02, C07D 233/32, A61K 31/415, 38/05</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/60015</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03072</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Mai 1999 (05.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 21 483.9 14. Mai 1998 (14.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEISES, Bernhard [DE/DE]; Flößerweg 5 c, D-77652 Offenburg (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Lindenstrasse 1, D-97657 Sandberg (DE). STILZ, Hans, Ulrich [DE/DE]; Johannesallee 18, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03072</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Mai 1999 (05.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 21 483.9 14. Mai 1998 (14.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEISES, Bernhard [DE/DE]; Flößerweg 5 c, D-77652 Offenburg (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Lindenstrasse 1, D-97657 Sandberg (DE). STILZ, Hans, Ulrich [DE/DE]; Johannesallee 18, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03072</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Mai 1999 (05.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 21 483.9 14. Mai 1998 (14.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEISES, Bernhard [DE/DE]; Flößerweg 5 c, D-77652 Offenburg (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Lindenstrasse 1, D-97657 Sandberg (DE). STILZ, Hans, Ulrich [DE/DE]; Johannesallee 18, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			

(54) Title: **IMIDAZOLIDINE DERIVATIVES, THE PRODUCTION THEREOF, THEIR USE AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THE SAME**

(54) Bezeichnung: **IMIDAZOLIDINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE**



(57) Abstract

The invention relates to imidazolidine derivatives of formula (I), in which B, E, W, Y, R, R², R³, R³⁰, e and h have the meanings cited in the claims. The compounds of formula (I) are valuable medicament active agents which are suited, for example, for treating and preventing inflammatory diseases, for example, rheumatoid arthritis, or allergic disorders. The compounds of formula (I) are inhibitors of adhesion and migration of leukocytes and/or antagonists of the adhesion receptor VLA-4 which belong to the group of integrins. They are generally suited for treating or preventing diseases which are caused by an undesirable degree of leukocyte adhesion and/or leukocyte migration or are connected therewith or with which cell-cell interactions or cell-matrix interactions play a roll. Said interactions are based on interactions of VLA-4 receptors with the ligands thereof. The invention also relates to a method for producing the compounds of formula (I), to the use thereof, especially as medicament active agents, and to pharmaceutical preparations which contain compounds of formula (I).

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazolidinderivate der Formel (I), in der B, E, W, Y, R, R², R³, R³⁰, e und h die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel (I) sind wertvolle Arzneimittelwirkstoffe, die sich zum Beispiel zur Therapie und Prophylaxe von Entzündungserkrankungen, beispielsweise der rheumatoiden Arthritis, oder von allergischen Erkrankungen eignen. Die Verbindungen der Formel (I) sind Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4. Sie eignen sich generell zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), ihre Verwendung, insbesondere als Arzneimittelwirkstoffe, und pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel (I) enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

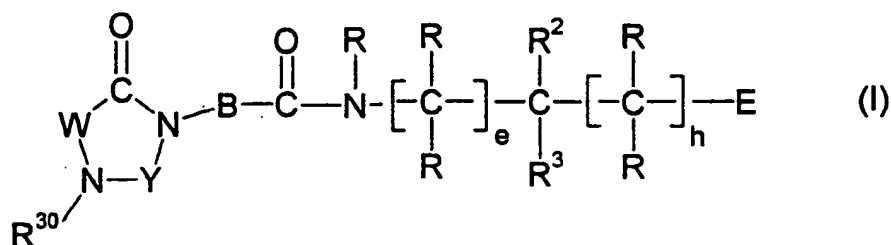
B schreibung

5

Imidazolidinderivate, ihr Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate

10 Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazolidinderivate der Formel I,

15



20

in der B, E, W, Y, R, R², R³, R³⁰, e und h die unten angegebenen Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Arzneimittelwirkstoffe, die sich zum Beispiel zur Therapie und Prophylaxe von Entzündungserkrankungen, beispielsweise der rheumatoiden Arthritis, oder von allergischen Erkrankungen eignen. Die Verbindungen der Formel I sind Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4. Sie eignen sich generell zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung, insbesondere als Arzneimittelwirkstoffe, und pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

30

Die Integrine sind eine Gruppe von Adhäsionsrezeptoren, die bei Zell-Zell-bindenden und Zell-Extrazelluläre Matrix-bindenden Prozessen eine wesentliche

Rolle spielen. Sie weisen eine $\alpha\beta$ -heterodimere Struktur auf und zeigen eine weite zelluläre Verbreitung und in hohem Maß an evolutiver Konservierung. Zu den Integrinen gehört zum Beispiel der Fibrinogen-Rezeptor auf Thrombozyten, der vor allem mit der RGD-Sequenz des Fibrinogens interagiert, oder der Vitronectin-Rezeptor auf Osteoclasten, der vor allem mit der RGD-Sequenz des Vitronectins oder des Osteopontins interagiert. Man teilt die Integrine in drei Großgruppen ein, die $\beta 2$ -Unterfamilie mit den Vertretern LFA-1, Mac-1 und p150/95, die insbesondere für Zell-Zell-Interaktionen des Immunsystems verantwortlich sind, und die Unterfamilien $\beta 1$ und $\beta 3$, deren Vertreter hauptsächlich die Zellanheftung an Komponenten der extrazellulären Matrix vermitteln (Ruoslahti, Annu. Rev. Biochem. 1988, 57, 375). Die Integrine der $\beta 1$ -Unterfamilie, auch VLA-Proteine (very late (activation) antigen) genannt, umfassen mindestens sechs Rezeptoren, die spezifisch mit Fibronectin, Kollagen und/oder Laminin als Liganden interagieren. Innerhalb der VLA-Familie ist das Integrin VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) insofern untypisch, als es hauptsächlich auf lymphoide und myeloide Zellen begrenzt ist und bei diesen verantwortlich ist für Zell-Zell-Interaktionen mit einer Vielzahl von anderen Zellen. VLA-4 vermittelt zum Beispiel die Interaktion von T- und B-Lymphozyten mit dem Heparin II-Bindungsfragment von humanem Plasmafibronectin (FN). Die Bindung von VLA-4 mit dem Heparin II-Bindungsfragment des Plasmafibronectins beruht vor allem auf einer Interaktion mit einer LDVP-Sequenz. Im Unterschied zum Fibrinogen- oder Vitronectin-Rezeptor ist VLA-4 kein typisches RGD-bindendes Integrin (Kilger und Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347).

Die im Blut zirkulierenden Leukozyten zeigen normalerweise nur eine geringe Affinität zu den vaskulären endothelialen Zellen, die die Blutgefäße auskleiden. Zytokine, die von entzündetem Gewebe abgegeben werden, bewirken die Aktivierung von Endothelzellen und damit die Expression einer Vielzahl von Zelloberflächenantigenen. Diese umfassen zum Beispiel die Adhäsionsmoleküle ELAM-1 (endothelial cell adhesion molecule-1; auch als E-Selektin bezeichnet), das unter anderem Neutrophile bindet, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), das mit LFA-1 (leucocyte function-associated antigen 1) auf Leukozyten interagiert, und

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), das verschiedene Leukozyten, unter anderem Lymphozyten, bindet (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203). VCAM-1 ist, wie ICAM-1, ein Mitglied der Immunglobulin-Gen-Überfamilie. Identifiziert wurde VCAM-1 (zuerst bekannt als INCAM-110) als ein Adhäsionsmolekül, das auf endothelialen Zellen durch Entzündungs-Zytokine wie TNF und IL-1 und Lipopolysaccharide (LPS) induziert wird. Elices et al. (Cell 1990, 60, 577) zeigten, daß VLA-4 und VCAM-1 ein Rezeptor-Ligand-Paar bilden, das die Anheftung von Lymphozyten an aktiviertes Endothel vermittelt. Die Bindung von VCAM-1 an VLA-4 erfolgt dabei nicht durch eine Interaktion des VLA-4 mit einer RGD-Sequenz, eine solche ist im VCAM-1-nicht enthalten (Bergelson et al., Current Biology 1995, 5, 615). VLA-4 tritt aber auch auf anderen Leukozyten auf, und über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird auch die Anheftung von anderen Leukozyten als Lymphozyten vermittelt. VLA-4 repräsentiert somit ein einzelnes Beispiel eines β 1-Integrin-Rezeptors, der über die Liganden VCAM-1 bzw. Fibronectin sowohl bei Zell-Zell-Interaktionen als auch bei Zell-Extrazellulärer Matrix-Interaktionen eine wesentliche Rolle spielt.

Die Zytokin-induzierten Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von Leukozyten in extravaskuläre Gewebebereiche. Leukozyten werden in entzündliche Gewebebereiche durch Zelladhäsionsmoleküle rekrutiert, die auf der Oberfläche von endothelialen Zellen exprimiert werden und als Liganden für Leukozyten-Zelloberflächen-Proteine oder -Proteinkomplexe (Rezeptoren) dienen (die Begriffe Ligand und Rezeptor können auch vice versa verwendet werden). Leukozyten aus dem Blut müssen zunächst an endotheliale Zellen anheften, bevor sie in das Synovium auswandern können. Da VCAM-1 an Zellen bindet, die das Integrin VLA-4 (α 4 β 1) tragen, wie Eosinophile, T- und B-Lymphozyten, Monozyten oder auch Neutrophile, kommt ihm und dem VCAM-1/VLA-4-Mechanismus die Funktion zu, derartige Zellen aus dem Blutstrom in Infektionsgebiete und Entzündungsherde zu rekrutieren (Elices et al., Cell 1990, 60, 577; Osborn, Cell 1990, 62, 3; Issekutz et al., J. Exp. Med. 1996, 183, 2175).

Der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wurde mit einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen in Verbindung gebracht. VCAM-1 wird außer von Zytokin-induziertem Endothel unter anderem noch von den folgenden Zellen exprimiert: Myoblasten, lymphoiden dendritischen Zellen und Gewebsmakrophagen, rheumatoidem Synovium, Zytokin-stimulierten Neuralzellen, parietalen Epithelzellen der Bowmans Kapsel, dem renalen Tubularepithel, entzündetem Gewebe bei Herz- und Nieren-Transplantat-Abstoßung und von Intestinalgewebe bei Graft versus host-Krankheit. VCAM-1 findet man auch exprimiert auf solchen Gewebearealen des arteriellen Endotheliums, die frühen arteriosklerotischen Plaques eines Kaninchenmodells entsprechen. Zusätzlich wird VCAM-1 auf follikulären dendritischen Zellen von humanen Lymphknoten exprimiert und findet sich auf Stromazellen des Knochenmarks, zum Beispiel in der Maus. Letzterer Befund weist auf eine Funktion von VCAM-1 in der B-Zell-Entwicklung hin. VLA-4 wird, außer auf Zellen haematopoetischen Ursprunges, auch zum Beispiel auf Melanoma-Zelllinien gefunden, und der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird mit der Metastasierung von solchen Tumoren in Verbindung gebracht (Rice et al., Science 1989, 246, 1303).

Die hauptsächliche Form, in der VCAM-1 in vivo auf endothelialen Zellen vorkommt und die die dominante Form in vivo ist, wird als VCAM-7D bezeichnet und trägt sieben Immunglobulin-Domänen. Die Domänen 4, 5 und 6 ähneln in ihren Aminosäuresequenzen den Domänen 1, 2 und 3. Die vierte Domäne ist bei einer weiteren, aus sechs Domänen bestehenden Form, hier als VCAM-6D bezeichnet, durch alternatives Splicing entfernt. Auch VCAM-6D kann VLA-4-exprimierende Zellen binden.

Weitere Angaben zu VLA-4, VCAM-1, Integrinen und Adhäsionsproteinen finden sich zum Beispiel in den Artikeln von Kilger und Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347; Elices, Cell Adhesion in Human Disease, Wiley, Chichester 1995, S. 79; Kuijpers, Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 379.

- Aufgrund der Rolle des VCAM-1/VLA-4-Mechanismus bei Zelladhäsionsprozessen, die von Bedeutung zum Beispiel bei Infektionen, Entzündungen oder Atherosklerose sind, wurde versucht, durch Eingriffe in diese Adhäsionsprozesse Krankheiten zu bekämpfen, insbesondere zum Beispiel Entzündungen (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203). Eine Methode hierzu ist die Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die gegen VLA-4 gerichtet sind. Derartige monoklonale Antikörper (mAK), die als VLA-4-Antagonisten die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 blockieren, sind bekannt. So inhibieren zum Beispiel die anti-VLA-4 mAK HP2/1 und HP1/3 die Anheftung von VLA-4 exprimierenden Ramos-Zellen (B-Zell-ähnlichen Zellen) an humane Nabelschnurendothelzellen und an VCAM-1-transfizierte COS-Zellen. Ebenso inhibiert der anti-VCAM-1 mAK 4B9 die Adhäsion von Ramos-Zellen, Jurkat-Zellen (T-Zell-ähnlichen Zellen) und HL60-Zellen (Granulozyten-ähnlichen Zellen) an COS-Zellen transfiziert mit genetischen Konstrukten, die veranlassen, daß VCAM-6D und VCAM-7D exprimiert werden. In vitro-Daten mit Antikörpern, die gegen die $\alpha 4$ -Untereinheit von VLA-4 gerichtet sind, zeigen, daß die Anheftung von Lymphozyten an synoviale Endothelzellen blockiert wird, eine Adhäsion, die bei der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielt (van Dinther-Janssen et al., J. Immunol. 1991, 147, 4207).
- 20 In vivo-Versuche haben gezeigt, daß eine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis durch anti- $\alpha 4$ mAK gehemmt werden kann. Die Wanderung von Leukozyten in einen Entzündungsherd wird ebenfalls durch einen monoklonalen Antikörper gegen die $\alpha 4$ -Kette von VLA-4 blockiert. Die Beeinflussung des VLA-4-abhängigen Adhäsionsmechanismus mit Antikörpern wurde auch in einem Asthma-
- 25 Modell untersucht, um die Rolle von VLA-4 bei der Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Lungengewebe zu untersuchen (WO-A-93/13798). Die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern inhibierte die Spätphasenreaktion und die Atemwegsüberreaktion in allergischen Schafen.
- 30 Der VLA-4 abhängige Zelladhäsionsmechanismus wurde ebenfalls in einem Primatenmodell der inflammatory bowel disease (IBD) untersucht. In diesem Modell,

das der ulcerativen Colitis im Menschen entspricht, ergab die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern eine signifikante Reduktion der akuten Entzündung.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die VLA-4-abhängige Zelladhäsion bei
5 den folgenden klinischen Konditionen einschließlich der folgenden chronischen
entzündlichen Prozesse eine Rolle spielt: Rheumatoide Arthritis (Cronstein und
Weismann, *Arthritis Rheum.* 1993, 36, 147; Elices et al., *J. Clin. Invest.* 1994, 93,
405), Diabetes mellitus (Yang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10494),
systemischer Lupus erythematosus (Takeuchi et al., *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 3008),
10 Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie) (Elices et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*
1993, 11, S77), multiple Sklerose (Yednock et al., *Nature* 1992, 356, 63), Malaria
(Ockenhouse et al., *J. Exp. Med.* 1992, 176, 1183), Arteriosklerose (O'Brien et al., *J.*
Clin. Invest. 1993, 92, 945), Transplantation (Isobe et al., *Transplantation*
Proceedings 1994, 26, 867-868), verschiedene Malignitäten, zum Beispiel Melanom
15 (Renkonen et al., *Am. J. Pathol.* 1992, 140, 763), Lymphom (Freedman et al., *Blood*
1992, 79, 206) und andere (Albelda et al., *J. Cell Biol.* 1991, 114, 1059).

Eine VLA-4-Blockierung durch geeignete Antagonisten bietet danach effektive
therapeutische Möglichkeiten, insbesondere zum Beispiel verschiedene
20 entzündliche Konditionen einschließlich Asthma und IBD zu behandeln. Die
besondere Relevanz von VLA-4-Antagonisten für die Behandlung der rheumatoiden
Arthritis ergibt sich dabei, wie bereits gesagt, aus der Tatsache, daß Leukozyten
aus dem Blut zunächst an endotheliale Zellen anheften müssen, ehe sie in das
Synovium auswandern können, und daß bei dieser Anheftung der VLA-4-Rezeptor
25 eine Rolle spielt. Darauf, daß durch Entzündungsagenzien auf endothelialen Zellen
VCAM-1 induziert wird (Osborn, *Cell* 1990, 62, 3; Stoolman, *Cell* 1989, 56, 907),
und auf die Rekrutierung verschiedener Leukozyten in Infektionsgebiete und
Entzündungsherde wurde bereits oben eingegangen. T-Zellen adherieren dabei an
aktiviertes Endothel hauptsächlich über die LFA-1/ICAM-1- und VLA-4/VCAM-1-
30 Adhäsionsmechanismen (Springer, *Cell* 1994, 76, 301). Auf den meisten synovialen
T-Zellen ist die Bindungskapazität von VLA-4 für VCAM-1 bei der rheumatoiden

Arthritis erhöht (Postigo et al., J. Clin. Invest. 1992, 89, 1445). Zusätzlich wurde eine verstärkte Anheftung von synovialen T-Zellen an Fibronektin beobachtet (Laffont et al., J. Clin. Invest. 1991, 88, 546; Morales-Ducret et al., J. Immunol. 1992, 149, 1424). VLA-4 ist also hochreguliert sowohl im Rahmen seiner Expression als auch hinsichtlich seiner Funktion auf T-Lymphozyten der rheumatoiden Synovialmembran. Die Blockierung der Bindung von VLA-4 an seine physiologischen Liganden VCAM-1 und Fibronektin ermöglicht eine effektive Verhinderung oder Linderung von artikulären Entzündungsprozessen. Dies wird auch durch Experimente mit dem Antikörper HP2/1 an Lewis-Ratten mit Adjuvanz-Arthritis bestätigt, bei denen eine effektive Krankheitsprävention beobachtet wurde (Barbadillo et al., Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 427). VLA-4 stellt also ein wichtiges therapeutisches Zielmolekül dar.

Die oben erwähnten VLA-4-Antikörper und der Einsatz von Antikörpern als VLA-4-Antagonisten sind in den Patentanmeldungen WO-A-93/13798, WO-A-93/15764, WO-A-94/16094, WO-A-94/17828 und WO-A-95/19790 beschrieben. In den Patentanmeldungen WO-A-94/15958, WO-A-95/15973, WO-A-96/00581, WO-A-96/06108 und WO-A-96/20216 werden peptidische Verbindungen als VLA-4-Antagonisten beschrieben. Der Einsatz von Antikörpern und peptidischen Verbindungen als Arzneimitteln ist aber mit Nachteilen behaftet, zum Beispiel mangelnder oraler Verfügbarkeit, leichter Abbaubarkeit oder immunogener Wirkung bei längerfristiger Anwendung, und es besteht somit Bedarf nach VLA-4-Antagonisten mit einem günstigen Eigenschaftsprofil für einen Einsatz in der Therapie und Prophylaxe.

25

In der WO-A-95/14008, der WO-A-94/21607 (US-A-5 658 935), der WO-A-93/18057, der EP-A-449 079, der EP-A-530 505 (US-A-5 389 614), der EP-A-566 919 (US-A-5 397 796), der EP-A-580 008 (US-A-5 424 293) und der EP-A-584 694 (US-A-5 554 594) sind substituierte 5-Ring-Heterocyclen beschrieben, die am N-terminalen Ende des Moleküls eine Amino-, Amidino- oder Guanidino-funktion aufweisen und die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen zeigen. In der

30

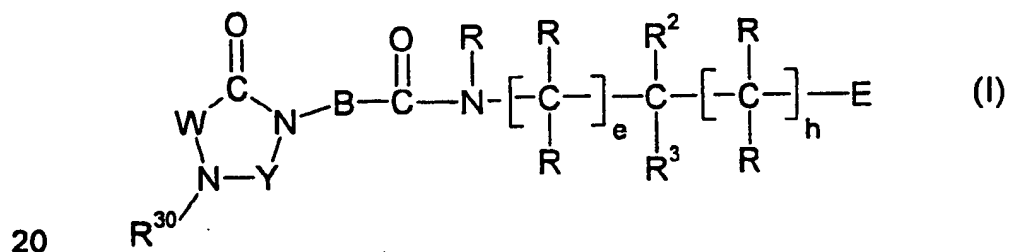
EP-A-796 855 sind weiterhin Heterocyklen beschrieben, die Inhibitoren der Knochenresorption sind. In der EP-A-842 943 (deutsche Patentanmeldung 19647380.2), der EP-A-842 945 (deutsche Patentanmeldung 19647381.0) und der EP-A-842 944 (deutsche Patentanmeldung 19647382.9) wird beschrieben, daß

5 Verbindungen aus diesen Reihen und weitere Verbindungen überraschenderweise auch die Leukozytenadhäsion hemmen und VLA-4-Antagonisten sind. Hemmstoffe der Leukozytenadhäsion und VLA-4-Antagonisten sind auch in der EP-A-903 353 (deutsche Patentanmeldung 19741235.1), der EP-A-905 139 (deutsche Patentanmeldung 19741873.2) und der EP-A-918 059 (deutsche Patentanmeldung 19751251.8) beschrieben. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch die

10 Verbindungen der vorliegenden Anmeldung starke Hemmstoffe der Leukozytenadhäsion und/oder VLA-4-Antagonisten sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,

15



worin

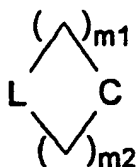
W für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13}\text{)}$, $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13}\text{)=C}$,

25



steht, wobei die Ringsysteme

30



- 5 ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten können, gesättigt oder einfach oder mehrfach ungesättigt sein können und durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{13} und/oder durch ein oder zwei doppelt gebundene Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome substituiert sein können, und wobei L für C(R^{13}) oder N steht
- 10 und wobei m_1 und m_2 unabhängig voneinander für eine der Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5 und 6 stehen, die Summe $m_1 + m_2$ aber für eine der Zahlen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht;
- Y für eine Carbonylgruppe, Thiocarbonylgruppe oder Methylengruppe steht;
- A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C_1-C_6)-Alkylen, (C_3-C_7)-Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen-(C_1-C_6)-alkyl, Phenylen-(C_2-C_6)-alkenyl
- 15 oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C_1-C_6)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in
- 20 den Resten Phenylenalkyl und Phenylenalkenyl der Rest R^1 an die Phenylengruppe gebunden ist;
- B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkylen, (C_2-C_6)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C_1-C_3)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkylen-phenyl und (C_1-C_3)-Alkylen-phenyl-(C_1-C_3)-alkyl steht, wobei der (C_1-C_6)-Alkylen-Rest und der (C_2-C_6)-Alkenylen-Rest unsubstituiert sind oder substituiert sind durch einen oder
- 25 mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkynyl, (C_3-C_{10})-Cycloalkyl, (C_3-C_{10})-Cycloalkyl-(C_1-C_6)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes
- 30 Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C_1-C_6)-alkyl;

- E für Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $R^8OS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$, R^6CO , R^7CO oder $R^{10}CO$ steht;
- R für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können;
- 10 R^1 für Wasserstoff, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl})$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl}))\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$, den Rest Het-, Het- (C_1-C_8) -alkyl, für einen der Reste $X\text{-NH-C(=NH)-}R^{20}$ -, $X^1\text{-NH-}R^{20}$ -, $R^{21}O\text{-}R^{20}$ -, $R^{21}N(R^{21})\text{-}R^{20}$ -, $R^{21}C(O)\text{-}$, $R^{21}O\text{-C(O)-}$, $R^{22}N(R^{21})\text{-C(O)-}$, $R^{22}C(O)\text{-N(R}^{21})\text{-}$, $R^{21}O\text{-N=}$, $O=$ und $S=$, oder für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das
- 15 gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, steht;
- X für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_8) -Alkoxy carbonyl, (C_1-C_{10}) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_8) -alkoxy carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_8) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino steht;
- 20 X^1 eine der Bedeutungen von X hat oder für $R'\text{-NH-C(=N-R'')}$ steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- 25 R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht;
- R^3 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im
- 30 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls

- substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alk nyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, COOR²¹, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;
- 5 R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder mehrfach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₀)-alkyl)-aminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch
- 10 substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;
- R⁵ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls
- 15 substituierten monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;
- 20 R⁶ für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure, Iminosäure, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure, die im Arylrest auch substituiert sein kann, oder den Rest eines Dipeptids, Tripeptids oder Tetrapeptids steht, sowie für deren Ester und
- 25 Amide, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können und wobei die Stickstoffatome in den Amidbindungen in der Gruppe R⁶-CO einen Rest R als Substituenten tragen können;
- R⁷ für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 10-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus
- 30 steht, der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann

- und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei i zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO , R^hCO , R^hO-CO , $HO-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl und $R^hO-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl als Substituenten
- 5 tragen können und R^h für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;
- R^8 für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
- 10 steht, wobei die Reste R^8 unabhängig voneinander sind;
- R^9 für Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{10}) -Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylaminocarbonyl, (C_1-C_{10}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht;
- 15 R^{10} für Hydroxy, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, (C_1-C_8) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_8) -alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyloxy- (C_1-C_8) -alkoxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{10})$ -alkyl)-amino steht;
- 20 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , $R^{12a}-CO$, $H-CO$, $R^{12a}-O-CO$, $R^{12b}-CO$, $R^{12b}-CS$, $R^{12a}-S(O)_2$ oder $R^{12b}-S(O)_2$ steht;
- R^{12a} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl,
- 25 gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder den Rest R^{15} steht;
- R^{12b} für Amino, Di- $((C_1-C_{10})$ -alkyl)-amino oder $R^{12a}-NH$ steht;
- R^{13} für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_1-C_6) -Alkyl, das gegebenenfalls
- 30 einfach oder mehrfach durch Fluor substituiert sein kann, steht;

- R^{15} für R^{16} -(C₁-C₆)-alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für inen Rest eines 6-gliedrigen bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{20} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₆)-Alkylrest steht;
- R^{21} für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C₁-C₈)-alkyl steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten unabhängig voneinander sind und gleich oder verschieden sein können;
- R^{22} für R^{21} -, $R^{21}O$ -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{21}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - oder $R^{21}C(O)-N(R^{21})$ - steht;
- R^{30} für einen der Reste $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ -, $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ -, $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ -, $R^{32}-O-R^{31}$ - und $R^{32}-S-R^{31}$ - steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R^{31} für den zweiwertigen Rest $-R^{33}-R^{34}-R^{35}-R^{36}$ - steht, wobei R^{36} an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- R^{32} für Wasserstoff, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 8 Fluoratome substituiert sein kann, steht;
- R^{33} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₆)-Alkylrest steht;

- R^{34} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_3-C_{12}) -Cycloalkylen, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkylen, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen steht;
- R^{35} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_8) -Alkylenrest steht;
- 5 R^{36} für eine direkte Bindung, die Gruppe $-CO-$ oder die Gruppe $-S(O)_n-$ steht;
- Het für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 4-gliedrigen bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche
- 10 oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;
- n für 1 oder 2 steht;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,
- 15 und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Reste, die mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten können, können in allen Fällen unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

20

- Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten in anderen Resten auftreten, beispielsweise in Alkoxyresten, Alkoxycarbonylresten oder Arylalkylresten. Von Alkylresten abgeleitete zweiwertige Reste, das heißt Alkylenreste (= Alkandiylreste),
- 25 können ebenfalls geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für geeignete Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, Neopentyl, Neohexyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-
- 30 Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl und Isohexyl. Beispiele

für Alkylreste sind die den vorstehend genannten einwertigen Resten entsprechenden zweiwertigen Reste, zum Beispiel Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, durch Alkylreste substituiertes Methylen oder Ethylen, zum Beispiel Methylen, das durch eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert-Butylgruppe, eine n-Pentylgruppe, eine Isopentylgruppe oder eine n-Hexylgruppe substituiert ist, oder zum Beispiel Ethylen, das sowohl an dem einem Kohlenstoffatom als auch an dem anderen Kohlenstoffatom oder auch an beiden Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

10

Auch Alkenylreste und die zweiwertigen Alkenylenreste (= Alkendiylreste) sowie Alkinyreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Methyl-2-butenyl, für Alkenylenreste Vinylen, Propenylen, Butenylen, für Alkinyreste Ethinyl, 1-Propinyl, Propargyl.

15

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl und Cyclododecyl, die aber auch durch beispielsweise durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können. Als Beispiele für substituierte Cycloalkylreste seien 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt. Analoges gilt für die zweiwertigen Cycloalkylenreste (= Cycloalkandiylreste).

20

Bicycloalkylreste, Tricycloalkylreste und die für R¹⁶ stehenden Reste von 6-gliedrigen bis 24-gliedrigen bicyclischen und tricyclischen Ringsystemen werden formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus Bicyclen bzw. Tricyclen erhalten. Die zugrunde liegenden Bicyclen und Tricyclen können als Ringglieder nur Kohlenstoffatome enthalten, es kann sich also um Bicycloalkane oder Tricycloalkane handeln, sie können im Falle der für R¹⁶ stehenden Reste aber auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, es kann sich also um Aza-, Oxa- und Thia-

30

bicycloalkane und -tricycloalkane handeln. Wenn Heteroatome enthalten sind, so sind bevorzugt ein oder zwei Heteroatome, insbesondere Stickstoffatome oder Sauerstoffatome, enthalten. Die Heteroatome können beliebige Positionen im bicyclischen bzw. tricyclischen Gerüst einnehmen, sie können sich in den Brücken oder im Falle von Stickstoffatomen auch an den Brückenköpfen befinden. Sowohl die Bicycloalkane und Tricycloalkane als auch ihre Hetero-Analoga können vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten. Bevorzugt enthalten sie eine oder zwei Doppelbindungen oder sind insbesondere vollständig gesättigt. Sowohl die Bicycloalkane und Tricycloalkane als auch die Hetero-Analoga und sowohl die gesättigten als auch die ungesättigten Vertreter können unsubstituiert sein oder in beliebigen geeigneten Positionen durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere gleiche oder verschiedene (C_1 - C_4)-Alkylgruppen, zum Beispiel Methylgruppen oder Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert sein. Die freie Bindung des bicyclischen oder tricyclischen Restes kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls befinden, der Rest kann also über ein Brückenkopfatom oder ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Position befinden, beispielsweise in einer exo-Position oder einer endo-Position.

20

Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme, von denen sich ein bicyclischer Rest ableiten kann, sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]octan. Beispiele für Systeme, die Heteroatome enthalten oder die ungesättigt oder substituiert sind, sind das 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan, das Bicyclo[2.2.2]oct-5-en und der Campher (= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

25

Beispiele für Systeme, von denen sich ein tricyclischer Rest ableiten kann, sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan), das Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan), das Noradamantan (= Tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0^{4,9}]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0^{2,9}]undecan oder das

30

Tricyclo[5.5.1.0^{3,11}]tridecan.

Bevorzugt leiten sich bicyclische oder tricyclische Reste von verbrückten Bicyclen bzw. Tricyclen ab, also von Systemen, in denen Ringe zwei oder mehr als zwei

- 5 Atome gemeinsam haben. Bevorzugt sind, soweit nicht anders angegeben, weiterhin auch bicyclische oder tricyclische Reste mit 6 bis 18 Ringgliedern, besonders bevorzugt solche mit 6 bis 14 Ringgliedern, ganz besonders bevorzugt solche mit 7 bis 12 Ringgliedern.
- 10 Im einzelnen sind besonders bevorzugte bicyclische oder tricyclische Reste, die zum Beispiel für eine Bicycloalkylgruppe oder für eine Tricycloalkylgruppe stehen können, der 2-Norbornylrest, sowohl derjenige mit der freien Bindung in der exo-Position als auch derjenige mit der freien Bindung in der endo-Position, der 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, der Adamantylrest, sowohl der 1-Adamantylrest als auch der
- 15 2-Adamantylrest, der Homoadamantylrest und der Noradamantylrest, zum Beispiel der 3-Noradamantylrest. Darüber hinaus bevorzugt sind der 1-Adamantylrest und der 2-Adamantylrest.

Entsprechendes gilt für die zweiwertigen Bicycloalkylenreste (=

- 20 Bicycloalkandiylreste) und Tricycloalkylenreste (= Tricycloalkandiylreste).

(C₆-C₁₄)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-

Naphthyl und 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-

Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl, (C₆-C₁₀)-Arylgruppen sind beispielsweise 1-

- 25 Naphthyl, 2-Naphthyl und Phenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Substituierte
- 30 Reste sind bevorzugt substituiert durch Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie zum Beispiel

Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylenedioxy, Ethylenedioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy und Trazolyl.

Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl.

- 5 Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-
10 tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl; durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkoxyreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-
15 Methylenedioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl; Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl; Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl; Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.
- Substituierte Arylalkylreste können aber auch unterschiedliche Substituenten
20 aufweisen. In den Verbindungen der Formel I können aber im allgemeinen nicht mehr als zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein.

- In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-
25 Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden.

- 30 Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylen

d r als 1,3-Ph nylene vorliegen können.

Phenylene-(C₁-C₆)-alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl (-C₆H₄-CH₂-) und

Phenyleneethyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH₂-C₆H₄-) .

5 Phenylene-(C₂-C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenyleneethenyl und Phenylenepropenyl.

Heteroaryl steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere

10 Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie zum

15 Beispiel Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy und Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen

20 aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl

25 für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-

30 Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Heterocycl n, die für monocyclische oder bicyclische 5-gliedrige bis 12-gliedrige heterocyclisch Ringe stehen, können aromatisch oder teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein. Sie können unsubstituiert sein oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Stickstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein, wie dies für den Rest Heteroaryl angegeben ist. Insbesondere kann der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkoxy wie Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein und/oder es können Ring-Stickstoffatome in heterocyclischen Ringen - wie auch in Heteroarylresten - durch (C₁-C₈)-Alkyl, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert sein.

Het umfaßt zum einen aromatische Heterocyclen und damit auch die für Heteroaryl stehenden Gruppen, soweit diese hinsichtlich der Zahl der Ringglieder und Heteroatome unter die Definition von Het fallen. Het umfaßt aber zusätzlich auch nicht aromatische Heterocyclen, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. Het kann an Stickstoffatomen und/oder Kohlenstoffatomen durch einen oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein, beispielsweise durch (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Benzyloxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, Di-((C₁-C₈)-Alkyl)-amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und allgemein durch Estergruppen, Acylgruppen, Oxo, Thioxo, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach

substituiert sein können.

Beispiele für Grundkörper von Heterocyclen, die in einem Heteroarylrest, dem Rest
 Het, dem Rest eines monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-
 5 gliedrigen heterocyclischen Ringes, dem zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder
 6-gliedrigen Heterocyclus, dem für R⁷ stehenden heterocyclischen Rest oder einem
 für R¹⁶ stehenden heterocyclischen Rest zugrunde liegen können, sind, soweit sie
 im Einzelfall unter die jeweilige Definition fallen, Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol,
 Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin,
 10 Oxazin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin,
 Chinazolin, Cinnolin, β -Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder
 cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen.

Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.
 15
 Reste, die für Heteroaryl oder den Rest eines monocyclischen oder bicyclischen 5-
 gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringes stehen können, sind
 beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl, zum Beispiel 4- oder 5-Phenyl-2-
 pyrrolyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methylimidazolyl, zum
 20 Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-
 Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3-
 oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-
 Methoxy-, 5-Benzoyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-
 indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl,
 25 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-
 Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder 2-Benzothiazolyl oder, als Reste
 von teilweise gesättigten oder vollständig gesättigten heterocyclischen Ringen,
 beispielsweise auch Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-
 Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl,
 30 Benzodioxolanyl.

Die Erläuterungen zu Heteroarylresten gelten entsprechend für die zweiwertigen Heteroarylenrest .

Für den Rest R⁷ stehende heterocyclische Reste können an den Kohlenstoffatomen
 5 und/oder an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein. Kohlenstoffatome können zum Beispiel durch (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl,
 10 Hydroxy, Oxo, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein, insbesondere durch (C₁-C₄)-Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl oder tert-Butyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, zum Beispiel Methoxy, Hydroxy, Oxo, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy.

Schwefelatome können zum Sulfoxid oder zum Sulfon oxidiert sein. Beispiele für
 15 den Rest Het sind 1-Pyrrolidinyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyl, 4-substituiertes 1-Piperazinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Oxo-4-thiomorpholinyl, 1,1-Dioxo-4-thiomorpholinyl, Perhydroazepin-1-yl, 2,6-Dimethyl-1-piperidinyll, 3,3-Dimethyl-4-morpholinyl, 4-Isopropyl-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperazinyl, 4-Acetyl-1-piperazinyl, 4-Ethoxycarbonyl-1-piperazinyl.

20

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Der Substituent an einem für B stehenden substituierten Alkylenrest oder Alkenylenrest kann zum einen einen Cyclus enthalten, wenn es sich um einen
 25 Substituenten aus der Reihe (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆) handelt, und kann zum anderen acyclisch sein, wenn es sich um einen Substituenten aus der
 30 Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl und (C₂-C₈)-Alkinyll handelt. Die acyclischen Substituenten können 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatome oder im Falle des

- gesättigt n Alkylreste auch 1 Kohlenstoffatom enthalten. Im Falle der Alkenylreste und Alkinylreste kann sich die Doppelbindung oder Dreifachbindung in einer beliebigen Position befinden und im Falle der Doppelbindung cis-Konfiguration oder trans-Konfiguration aufweisen. Wie oben erläutert, können diese Alkylreste,
- 5 Alkenylreste und Alkinylreste geradkettig oder verzweigt sein.

- Als Beispiele für Substituenten, die der für B stehende (C₁-C₆)-Alkylrest oder (C₂-C₆)-Alkenylrest tragen kann, seien insbesondere genannt Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl,
- 10 sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl, Neopentyl, Neohexyl, 3-Methylpentyl, 2-Ethylbutyl, Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 6-Hexinyl, Phenyl, Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 4-Biphenylmethyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, 3-Cyclooctylpropyl, 2-Pyridyl, 3-
- 15 Pyridyl, 4-Pyridyl, 4-Pyridylmethyl, 2-(4-Pyridyl)ethyl, 2-Furylmethyl, 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl oder 2-(3-Indolyl)ethyl.

- Der Rest einer Aminosäure, Iminosäure oder Azaaminosäure oder eines Dipeptids, Tripeptids oder Tetrapeptids wird wie in der Peptidchemie üblich aus der
- 20 entsprechenden Aminosäure, Iminosäure oder Azaaminosäure oder dem Dipeptid, Tripeptid oder Tetrapeptid erhalten, indem von der N-terminalen Aminogruppe oder von der Iminogruppe formal ein Wasserstoffatom entfernt wird. Über die so entstehende freie Bindung an der Aminogruppe oder der Iminogruppe ist diese Gruppe dann peptidartig durch eine Amidbindung mit der CO-Gruppe in der Gruppe
- 25 R⁶-CO verknüpft.

- Die natürlichen und unnatürlichen Aminosäuren können in allen stereochemischen Formen vorliegen, beispielsweise in der D-Form, der L-Form oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, zum Beispiel in Form eines Racemats. Bevorzugte
- 30 Aminosäuren sind α -Aminosäuren und β -Aminosäuren, besonders bevorzugt sind α -Aminosäuren. Als in Betracht kommende Aminosäuren seien beispielsweise

genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala,
 5 Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit,
 Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln,
 Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe,
 hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg,
 Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg,
 10 Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr,
 Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-Butylglycin (Tbg), Neopentylglycin
 (Npg), Cyclohexylglycin (Chg), Cyclohexylalanin (Cha), 2-Thienylalanin (Thia), 2,2-
 Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-
 aminoessigsäure.

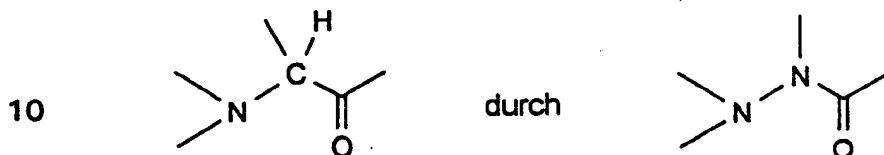
15

Steht R⁶ für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen α -Aminosäure, so kann
 dieser Rest beispielsweise durch die Formel -N(R)-CH(SC)-CO-AG wiedergegeben
 werden, in der CO-AG für die Säuregruppe der Aminosäure oder ein Derivat davon,
 zum Beispiel eine Estergruppe, eine Amidgruppe oder eine Amidgruppe, die einen
 20 Peptidrest enthält, steht und SC für die Seitenkette der α -Aminosäure steht, also
 zum Beispiel für einen der Substituenten, die in der α -Position der vorstehend
 aufgelisteten α -Aminosäuren enthalten sind. Beispiele für Seitenketten sind
 Alkylreste, zum Beispiel die Methylgruppe im Alanin oder die Isopropylgruppe im
 Valin, der Benzylrest im Phenylalanin, der Phenylrest im Phenylglycin, der 4-
 25 Aminobutylrest im Lysin oder die Hydroxycarbonylmethylgruppe in der
 Asparaginsäure. Solche Seitenketten und damit die Aminosäuren können außer
 durch ihre chemische Struktur zum Beispiel auch aufgrund ihrer physikochemischen
 Eigenschaften zu einer Gruppe zusammengefaßt werden, beispielsweise können
 lipophile Seitenketten von hydrophilen Seitenketten, die polare Gruppen enthalten,
 30 unterschieden werden. Beispiele für lipophile Seitenketten, die in für R⁶ stehenden
 Aminosäuren enthalten sein können, sind Alkylreste, Arylalkylreste oder Arylreste.

Entsprechendes gilt für Aminosäuren, die Teil eines für R^6 stehenden Restes eines Dipeptids, Tripeptids oder Tetrapeptids sind.

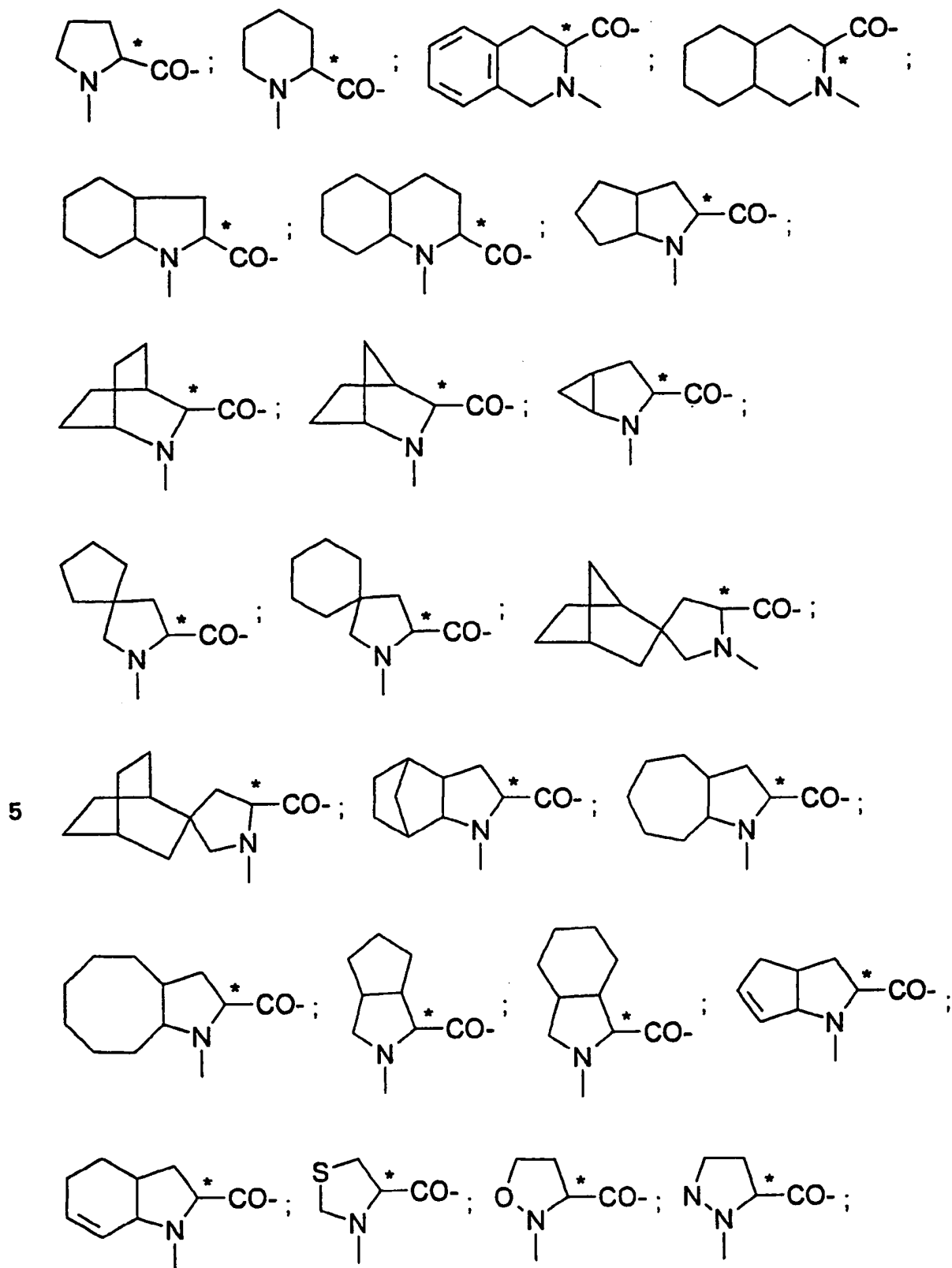
Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen eine CH-

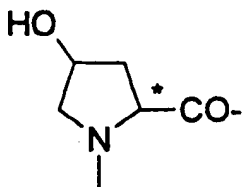
- 5 Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, beispielsweise in α -Aminosäuren der Zentralbaustein



ersetzt ist.

- 15 Als Reste von Iminosäuren kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht: Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-
- 20 carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-
- 25 carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure, Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure, die alle
- 30 gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):





Die den obigen Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A-4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

Dipeptide, Tripeptide und Tetrapeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren, Dipeptide, Tripeptide und Tetrapeptide auch in Form von Derivaten der Carbonsäuregruppe vorliegen, zum Beispiel als Ester oder Amide, wie zum Beispiel als Methylester, Ethylester, n-Propylester, Isopropylester, Isobutylester, tert-Butylester, Benzylester, unsubstituiertes Amid, Methylamid, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen in Resten von Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren, Dipeptiden, Tripeptiden und Tetrapeptiden sowie in anderen Teilen der Verbindungen der Formel I können in geschützter Form vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie zum Beispiel Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23, und bei Büllersbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35, beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert-Butyl, OBzl, ONbzI, OMbzI, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze. Von Verbindungen d r

Form I I, welche saure Gruppen, zum Beispiel Carbonsäuregruppen enthalten, sind solche Salze beispielsweise Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, wie zum Beispiel Natriumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze und Calciumsalze, sowie Salze mit physiologisch verträglichen quartären Ammoniumionen und

- 5 Säureadditionssalze mit Ammoniak und physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie zum Beispiel Triethylamin, Ethanolamin, Tris-(2-hydroxyethyl)-amin, α, α, α -Tris-(hydroxymethyl)-methylamin oder Aminosäuren, insbesondere basischen Aminosäuren.
- 10 Verbindungen der Formel I, welche basische Gruppen, zum Beispiel eine Aminogruppe, Amidinogruppe oder Guanidinogruppe enthalten, bilden Salze mit anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure,
- 15 Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure. Verbindungen, die sowohl saure Gruppen als auch basische Gruppen enthalten, können auch in Form von inneren Salzen oder Betainen vorliegen, die ebenso von der vorliegenden Erfindung umfaßt werden.
- 20 Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.
- 25 Die Verbindungen der Formel I können in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren der Verbindungen
- 30 der Formel I, zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von

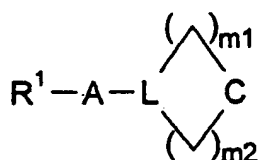
- Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Ebenso
- 5 sind Diastereomere in reiner Form und in Form von Mischungen von zwei oder mehr Diastereomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie, zum Beispiel an Doppelbindungen, sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Mischungen dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann
- 10 gewünschtenfalls durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese, durch stereoselektive Synthese oder durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, erfolgen, im Fall von Enantiomeren zum Beispiel durch Chromatographie an chiralen Phasen. Gegebenenfalls kann vor
- 15 einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe einer Ausgangssubstanz oder eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch alle diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate und Addukte mit Alkoholen, Derivate von
- 25 Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Ester, Prodrugs und andere physiologisch verträgliche Derivate, sowie aktive Metabolite von Verbindungen der Formel I. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Prodrugs der Verbindungen der Formel I, die unter physiologischen Bedingungen in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden. Geeignete Prodrugs für die Verbindungen der Formel I, also
- 30 chemisch modifizierte Derivate der Verbindungen der Formel I mit in gewünschter Weise verbesserten Eigenschaften, sind dem Fachmann bekannt. Nähere Angaben

zu Prodrugs finden sich zum Beispiel in Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443; Saulnier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4 (1994) 1985; Safadi et al., Pharmaceutical Res. 10 (1993) 1350. Als

- 5 Prodrugs für die Verbindungen der Formel I kommen speziell in Betracht Ester-Prodrugs von Carbonsäuregruppen sowie Acyl-Prodrugs und Carbamat-Prodrugs von acylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen wie Aminogruppen, Amidinogruppen und Guanidinogruppen. In den Acyl-Prodrugs oder Carbamat-Prodrugs ist ein
- 10 Carbamatgruppe ersetzt. Als Acylgruppen und Carbamatgruppen für die Acyl-Prodrugs und Carbamat-Prodrugs kommen beispielsweise die Gruppen R^P -CO und R^{Pa} O-CO in Betracht, in denen R^P für Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl steht und R^{Pa} die für R^P
- 15 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat.

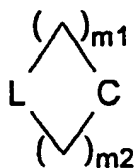
Die einzelnen Strukturelemente in der Formel I haben bevorzugt die folgenden Bedeutungen, die sie unabhängig voneinander haben können.

- 20 W steht bevorzugt für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe R^1 -A-C(R^{13}) und



25

wobei die Ringsysteme



30

- ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatom aus der Reihe N und O
 enthalten können, gesättigt oder einfach ungesättigt sein können und durch 1 oder
 2 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{13} und/oder durch ein oder zwei
 doppelt gebundene Sauerstoffatome substituiert sein können, und wobei L für
 5 C(R^{13}) oder N steht und wobei m1 und m2 unabhängig voneinander für eine der
 Zahlen 0, 1, 2, 3 und 4 stehen, die Summe m1 + m2 aber für eine der Zahlen 3 und
 4 steht. Besonders bevorzugt steht W für den zweiwertigen Rest R^1 -A-C(R^{13}), wobei
 R^{13} die oben angegebenen Bedeutungen hat. Ganz besonders bevorzugt steht W
 für den zweiwertigen Rest R^1 -A-C(R^{13}), worin R^{13} die oben angegebenen
 10 Bedeutungen hat, aber nicht für Wasserstoff stehen kann. Eine bevorzugte
 Bedeutung des Restes R^1 -A- in diesem Fall ist (C₁-C₄)-Alkyl.

Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe oder Thiocarbonylgruppe, besonders
 bevorzugt für eine Carbonylgruppe.

15

- A steht bevorzugt für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, insbesondere
 Phenyl-(C₁-C₂)-alkyl, oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-
 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocycl, der ein oder zwei
 20 Stickstoffatome enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder
 doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann.

- B steht bevorzugt für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest (= 1,2-
 Ethylen), wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder
 25 substituiert sind durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der
 Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,
 insbesondere (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, insbesondere
 (C₃-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl,
 insbesondere gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest
 30 gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, insbesondere im Arylrest
 gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls

substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl. Besonders bevorzugt steht B für einen derart substituierten Methylrest oder Ethylenrest, insbesondere für einen derart substituierten Methylenrest. Ist ein für B stehender Alkylenrest oder Alkenylenrest einfach oder
 5 mehrfach substituiert, so ist er bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, besonders bevorzugt einfach oder zweifach, insbesondere einfach, substituiert. Ist ein für B stehender Methylenrest oder Ethylenrest substituiert, so ist er bevorzugt substituiert durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene (C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere durch einen (C₁-C₈)-Alkylrest, also durch geradkettige oder verzweigte Alkylreste
 10 mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen.

E steht bevorzugt für Tetrazolyl, R⁶CO, R⁷CO oder R¹⁰CO, besonders bevorzugt für Tetrazolyl oder R¹⁰CO, ganz besonders bevorzugt für R¹⁰CO.

15 Die Reste R stehen bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, speziell für Wasserstoff.

R² steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₆)-Alkyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, speziell für Wasserstoff.

20

R³ steht bevorzugt für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵. Besonders
 25 bevorzugt steht R³ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl,
 30 gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-

C_4)-alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_6-C_{12}) -
 Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, $R^{11}NH$, $COOR^{21}$, $CON(CH_3)R^4$,
 $CONHR^4$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$. Ganz besonders bevorzugt steht R^3 für
 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest
 5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl, gegebenenfalls
 substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes
 Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl,
 $R^{11}NH$, $COOR^{21}$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$. Speziell
 bevorzugt steht R^3 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, insbesondere (C_1-C_4) -Alkyl, oder
 10 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl.

R^4 steht bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, das unsubstituiert ist oder wie in der obigen
 Definition von R^4 angegeben substituiert ist. Besonders bevorzugt steht R^4 für $(C_1-$
 $C_8)$ -Alkyl, insbesondere (C_1-C_6) -Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist
 15 durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe
 Hydroxy, (C_1-C_8) -Alkoxy, R^5 , gegebenenfalls substituiertes (C_3-C_8) -Cycloalkyl,
 Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl, das im
 Arylrest auch substituiert sein kann, (C_1-C_8) -Alkoxycarbonyl, R^6-CO , R^7-CO ,
 Tetrazolyl und Trifluormethyl. Ganz besonders bevorzugt ist es, wenn einer der
 20 Substituenten in der für R^4 stehenden Alkylgruppe in der 1-Position der Alkylgruppe
 gebunden ist, also an dasjenige Kohlenstoffatom der Alkylgruppe, an das auch das
 Stickstoffatom in der Gruppe $CONHR^4$ oder in der Gruppe $CON(CH_3)R^4$ gebunden
 ist, und wenn dieser Substituent in der 1-Position einer der Reste Hydroxycarbonyl,
 Aminocarbonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch
 25 substituiert sein kann, R^6-CO , R^7-CO , (C_1-C_8) -Alkoxycarbonyl oder Tetrazolyl ist. In
 diesem ganz besonders bevorzugten Fall steht der Rest $-NHR^4$ bzw. der Rest
 $-N(CH_3)R^4$ dann für den Rest einer α -Aminosäure bzw. einer N-Methyl- α -
 aminosäure oder eines Derivates davon, wobei formal der Rest der Aminosäure
 durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe der Aminosäure
 30 erhalten wird. Wenn der Substituent in der 1-Position die Gruppe R^6-CO ist, so steht
 der Rest $-NHR^4$ bzw. der Rest $-N(CH_3)R^4$ entsprechend für den Rest eines

- Dipeptids, Tripeptids, Tetrapeptids oder Pentapeptids. Speziell bevorzugte α -Aminosäuren sind dabei solche mit einer lipophilen Seitenkette, zum Beispiel Phenylglycin, Phenylalanin, Valin, Leucin, Isoleucin und Homologe davon, sowie Derivate dieser Aminosäuren wie Ester, Amide oder die Derivate, in denen die
- 5 Carbonsäuregruppe in den Rest R^6 -CO oder R^7 -CO überführt ist.

R^{10} steht bevorzugt für Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy, insbesondere für Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy.

- 10 R^{11} steht bevorzugt für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO, R^{12b} -CS oder R^{12a} -S(O)₂, besonders bevorzugt für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO oder R^{12a} -S(O)₂, ganz besonders bevorzugt für R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO oder R^{12a} -S(O)₂.
- 15 R^{12a} steht bevorzugt für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkinyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder den Rest R^{15} .
- 20 R^{13} steht bevorzugt für Wasserstoff oder für (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, wobei ein bevorzugter Alkylrest, für den R^{13} steht, der Methylrest ist. Besonders bevorzugt steht R^{13} für (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere für (C_1-C_4) -Alkyl. Ganz besonders bevorzugt steht R^{13} für Methyl.
- 25 R^{20} steht bevorzugt für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_4) -Alkylenrest, besonders bevorzugt für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_2) -Alkylenrest, insbesondere für eine direkte Bindung oder einen Methylenrest oder Ethylenrest (1,2-Ethylen), ganz besonders bevorzugt für eine direkte Bindung
- 30 oder einen Methylenrest.

R^{21} steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, den Rest Het- oder Het- (C_1-C_6) -alkyl steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten unabhängig voneinander sind und gleich oder verschieden sein können. R^{21} steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_5-C_8) -Cycloalkyl, (C_5-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können. R^{21} steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_2) -alkyl, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können, wobei wiederum die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten unabhängig voneinander sind und gleich oder verschieden sein können.

R^{30} steht bevorzugt für einen der Reste R^{32} -CR=CR- R^{31} - und R^{32} -C \equiv C- R^{31} -, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können.

20

R^{32} steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 8 Fluoratome substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht R^{32} für Wasserstoff, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls

30

- substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 6 Fluoratome substituiert sein kann. Ganz besonders bevorzugt steht R³² für Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest
- 5 gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 6 Fluoratome substituiert sein kann. Wenn R³⁰ für R³²-S-R³¹- steht, ist es weiterhin bevorzugt, wenn R³² eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat.
- 10 R³³ steht bevorzugt für eine direkte Bindung oder (C₁-C₄)-Alkylen, besonders bevorzugt für eine direkte Bindung oder (C₁-C₂)-Alkylen, ganz besonders bevorzugt für direkte Bindung.
- 15 R³⁴ steht bevorzugt zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₅-C₁₀)-Cycloalkylen, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen, besonders bevorzugt für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₅-C₆)-Cycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen, ganz
- 20 besonders bevorzugt für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen, darüber hinaus bevorzugt für einen zweiwertigen, gegebenenfalls substituierten (C₆-C₁₀)-Arylenrest.
- 25 R³⁵ steht bevorzugt für eine direkte Bindung oder (C₁-C₄)-Alkylen, besonders bevorzugt für eine direkte Bindung oder (C₁-C₂)-Alkylen, insbesondere eine direkte Bindung oder Methylen oder Ethylen (1,2-Ethylen), ganz besonders bevorzugt für (C₁-C₂)-Alkylen.
- 30 R³⁶ steht bevorzugt für eine direkte Bindung.

- R^{31} steht bevorzugt für den zweiwertigen Rest $-R^{33}-R^{34}-R^{35}-R^{36}-$, in dem einer oder mehrere der Reste R^{33} , R^{34} , R^{35} und R^{36} bevorzugte Bedeutungen haben.
- Besonders bevorzugt steht R^{31} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_5-C_6) -Cycloalkylen, (C_5-C_6) -Cycloalkylen- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen, im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen, im Heteroarylenrest gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_8) -Alkylen-CO, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen-CO, im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen- (C_1-C_6) -alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen-CO, im Heteroarylenrest gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen- (C_1-C_6) -alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen- $S(O)_n$, im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen- (C_1-C_6) -alkyl- $S(O)_n$, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen- $S(O)_n$ und im Heteroarylenrest gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen- (C_1-C_6) -alkyl- $S(O)_n$, wobei n für 1 oder 2 steht, und wobei die CO-Gruppe und die $S(O)_n$ -Gruppe an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden sind und im Falle der Reste Cycloalkylenalkyl, Arylenalkyl und Heteroarylenalkyl die Alkylgruppe an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist. Ganz besonders bevorzugt steht R^{31} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen und im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen- (C_1-C_4) -alkyl, wobei im Falle des Arylenalkylrestes die Alkylgruppe an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist.

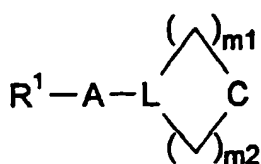
- Steht R^3 für Wasserstoff oder einen der Reste (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylenrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, $COOR^{21}$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$, so steht bevorzugt e für 0 und h für 1. Steht R^3 für $R^{11}NH$, so steht bevorzugt e für 1

und h für 0.

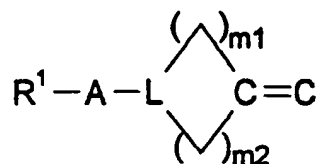
Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei auch alle

- 5 Kombinationen von einer oder mehreren bevorzugten Bedeutungen oder von spezifischen Bedeutungen von Resten von der vorliegenden Erfindung umfaßt werden. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin W für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $R^1-A-C(R^{13})$, $R^1-A-C(R^{13})=C$,

10

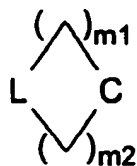


und



steht, wobei die Ringsysteme

15



- 20 ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O enthalten können, gesättigt oder einfach ungesättigt sein können und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{13} und/oder durch ein oder zwei doppelt gebundene Sauerstoffatome substituiert sein können, und wobei L für $C(R^{13})$ oder N steht und wobei m_1 und m_2 unabhängig voneinander für
- 25 eine der Zahlen 0, 1, 2, 3, 4 und 5 stehen, die Summe $m_1 + m_2$ aber für eine der Zahlen 3, 4 und 5 steht;

Y für eine Carbonylgruppe oder Thiocarbonylgruppe steht;

- A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C_1-C_6) -Alkylen, (C_3-C_7) -Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_6) -alkyl, Phenylen- (C_2-C_6) -alkenyl
- 30 oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome

enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C₁-C₈)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in den Resten Phenyl, n-Alkyl und Phenylenalkenyl der Rest R¹ an die Phenylengruppe gebunden ist;

- 5 B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest steht, wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder substituiert sind durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im
- 10 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl;
- E für Tetrazolyl, R⁶CO, R⁷CO oder R¹⁰CO steht;
- R für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-
- 15 alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein
- 20 können;
- R¹ für Wasserstoff, (C₅-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₅-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes R²¹-((C₆-C₁₄)-Aryl), im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R²¹-((C₆-C₁₄)-Aryl))-(C₁-C₆)-alkyl, den Rest
- 25 Het-, Het-(C₁-C₈)-alkyl, für einen der Reste X-NH-C(=NH)-R²⁰-, X¹-NH-R²⁰-, R²¹O-R²⁰-, R²²C(O)-N(R²¹)-, R²²N(R²¹)-C(O)-, R²¹O-N=, O= und S=, oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, steht;
- X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₀)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls
- 30 substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch

- substituiert sein kann, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino steht;
- X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- 5 R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;
- R³ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls
- 10 substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;
- 15 R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder mehrfach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₀)-alkyl)-aminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch
- 20 substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;
- R⁵ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen
- 25 heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;
- R⁶ für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure, Iminosäure,
- 30 gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure, die im Arylrest auch substituiert sein kann, oder den Rest

- in s Dip ptids, Tripeptids oder T trap ptids steht, sowie für deren Ester und Amide, wobei freie funktionell Gruppen durch in der P ptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können und wobei die Stickstoffatom in den Amidbindungen in der Gruppe R^6 -CO einen Rest R als Substituenten tragen können;
- 5 R^7 für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 10-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann
- 10 und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO, R^h CO, R^h O-CO, HO-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl und R^h O-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-
 15 (C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl steht;
- R^{10} für Hydroxy, (C_1 - C_{10})-Alkoxy, (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryloxy, (C_1 - C_8)-Alkylcarbonyloxy-(C_1 - C_8)-alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls
 20 substituiertes (C_6 - C_{14})-Arylcarbonyloxy-(C_1 - C_8)-alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-((C_1 - C_{10})-alkyl)-amino steht;
- R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO, R^{12b} -CS oder R^{12a} -S(O)₂ steht;
- R^{12a} für (C_1 - C_{10})-Alkyl, (C_2 - C_8)-Alkenyl, (C_2 - C_8)-Alkynyl, (C_5 - C_{10})-Cycloalkyl, (C_5 -
 25 C_{10})-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C_1 - C_8)-alkyl oder den Rest R^{15} steht;
- R^{12b} für Amino, Di-((C_1 - C_{10})-alkyl)-amino oder R^{12a} -NH steht;
- 30 R^{13} für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl steht;
- R^{15} für R^{16} -(C_1 - C_6)-alkyl oder für R^{16} steht;

- R^{16} für einen Rest ein 6-gliedriges bis 14-gliedriges bicyclisches oder tricyclisches Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{20} für eine direkte Bindung oder (C_1-C_4) -Alkyl steht;
- R^{21} für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, den Rest Het- oder Het- (C_1-C_6) -alkyl steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R^{22} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{21}O-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{30} für einen der Reste $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ -, $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ -, $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ -, $R^{32}-O-R^{31}$ - und $R^{32}-S-R^{31}$ - steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R^{31} für den zweiwertigen Rest $-R^{33}-R^{34}-R^{35}-R^{36}$ - steht, wobei R^{36} an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- R^{32} für Wasserstoff, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 8 Fluoratome substituiert sein kann, steht;
- R^{33} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_6) -Alkylrest steht;
- R^{34} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_5-C_{10}) -Cycloalkylen, (C_6-C_{12}) -

Bicycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen steht;

R³⁵ für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₈)-Alkylenrest steht;

R³⁶ für eine direkte Bindung, die Gruppe -CO- oder die Gruppe -S(O)_n- steht;

5 Het für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;

10 e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;

n für 1 oder 2 steht;

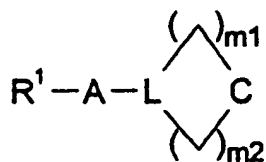
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

15

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

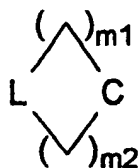
W für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe R¹-A-C(R¹³) und

20



steht, wobei die Ringsysteme

25



30

ein oder zwei gleiche oder verschiedenen Heteroatome aus der Reihe N und O enthalten können, gesättigt oder einfach ungesättigt sein können und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten R¹³ und/oder durch ein oder

zwei doppelt gebundene Sauerstoffatome substituiert sein können, und wobei L für C(R¹³) oder N steht und wobei m₁ und m₂ unabhängig voneinander für eine der Zahlen 0, 1, 2, 3 und 4 stehen, die Summe m₁ + m₂ aber für eine der Zahlen 3 und 4 steht;

- 5 Y für eine Carbonylgruppe oder Thiocarbonylgruppe steht;
- A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C₁-C₆)-Alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann
- 10 und einfach oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in dem Rest Phenylalkyl der Rest R¹ an die Phenylengruppe gebunden ist;
- B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest steht, wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder substituiert sind
- 15 durch einen oder zwei gleich oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes
- 20 Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl;
- E für Tetrazolyl oder R¹⁰CO steht;
- R für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können;
- 25 R¹ für Wasserstoff, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes R²¹-(C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R²¹-(C₆-C₁₀)-Aryl)-(C₁-C₆)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C₁-C₆)-alkyl, für einen der Reste X-NH-C(=NH)-R²⁰-, X¹-NH-R²⁰-, R²²N(R²¹)-C(O)-, O= und S=, oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,
- 30 steht;
- X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,

- (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy oder Amino steht;
- 5 X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;
- R³ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl,
- 10 gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CON(CH₃)R¹⁵ oder
- 15 CONHR¹⁵ steht;
- R⁴ für (C₁-C₈)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder zweifach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, das im
- 20 Arylrest auch substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;
- R⁵ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen
- 25 heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;
- R⁶ für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure, Iminosäure,
- 30 gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure, die im Arylrest auch substituiert sein kann, oder den Rest

eines Dipeptids oder Tripeptids steht, sowie für deren Ester und Amid, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können und wobei die Stickstoffatome in den Amidbindungen in der Gruppe R^6 -CO einen Rest R als Substituenten tragen können;

- 5 R^7 für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus steht, der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen
- 10 gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO, R^h CO, R^h O-CO, HO-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl und R^h O-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl oder im Arylrest
- 15 gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl steht;
- R^{10} für Hydroxy, (C_1 - C_8)-Alkoxy, (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryloxy, (C_1 - C_8)-Alkylcarbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Arylcarbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-((C_1 - C_8)-alkyl)-amino steht;
- 20 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO oder R^{12a} -S(O)₂ steht;
- R^{12a} für (C_1 - C_{10})-Alkyl, (C_2 - C_8)-Alkenyl, (C_2 - C_8)-Alkynyl, (C_5 - C_{10})-Cycloalkyl, (C_5 - C_{10})-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl, im
- 25 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C_1 - C_8)-alkyl oder den Rest R^{15} steht;
- R^{12b} für Amino, Di-((C_1 - C_{10})-alkyl)-amino oder R^{12a} -NH steht;
- R^{13} für Wasserstoff oder (C_1 - C_8)-Alkyl steht;
- 30 R^{15} für R^{16} -(C_1 - C_8)-alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für einen Rest eines 6-gliedrigen bis 14-gliedrigen bicyclischen oder

- tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe
- 5 (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R²⁰ für eine direkte Bindung oder (C₁-C₂)-Alkylen steht;
- R²¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C₁-C₄)-alkyl
- 10 steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R²¹ bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R²² für einen der Reste R²¹-, R²¹N(R²¹)- oder R²¹N(R²¹)-C(=N(R²¹))- steht;
- R³⁰ für einen der Reste R³²-(C(R)(R))_m-R³¹-, R³²-CR=CR-R³¹-, R³²-C≡C-R³¹-,
- 15 R³²-O-R³¹- und R³²-S-R³¹- steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R³¹ für den zweiwertigen Rest -R³³-R³⁴-R³⁵-R³⁶- steht, wobei R³⁶ an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- 20 R³² für Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls
- 25 durch 1 bis 6 Fluoratome substituiert sein kann, steht;
- R³³ für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₄)-Alkylenrest steht;
- R³⁴ für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₅-C₆)-Cycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen steht;
- 30 R³⁵ für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₆)-Alkylenrest steht;
- R³⁶ für eine direkte Bindung, die Gruppe -CO- oder die Gruppe -S(O)_n- steht;

- Het für einen R st eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;
- n für 1 oder 2 steht;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin
- W für den zweiwertigen Rest $R^1-A-C(R^{13})$ steht;
- Y für eine Carbonylgruppe steht;
- 15 A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl, Phenyl- (C_1-C_2) -alkyl oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in dem Rest Phenylalkyl der Rest R^1 an die Phenylengruppe gebunden ist;
- 20 B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest steht, wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder substituiert sind durch einen Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl;
- 25 E für Tetrazolyl oder $R^{10}CO$ steht;
- 30 R für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder

verschieden sein können;

- R¹** für Wasserstoff, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes R²¹-(C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R²¹-(C₆-C₁₀)-Aryl)-(C₁-C₆)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C₁-C₄)-alkyl, für einen der Reste
- 5** X-NH-C(=NH)-R²⁰-, X¹-NH-R²⁰- und O=, oder (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, steht;
- X** für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls
- 10** substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino steht;
- X¹** eine der Bedeutungen von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- 15** **R²** für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht;
- R³** für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-
- 20** (C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;
- R⁴** für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder zweifach
- 25** substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;
- 30** **R⁵** für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls

- substituiert in monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringen, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;
- 5 R^6 für einen Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure oder den Rest eines Dipeptids oder Tripeptids steht, sowie für deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können und wobei die Stickstoffatome in den Amidbindungen in der Gruppe R^6 -CO einen Rest R als Substituenten tragen können;
- 10 R^7 für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, gesättigten monocyclischen Heterocyclus steht, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO, R^h CO, R^h O-CO, HO-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl und R^h O-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C_1 - C_4)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl
- 20 oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl steht;
- R^{10} für Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryloxy, (C_1 - C_6)-Alkylcarbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Arylcarbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-((C_1 - C_6)-alkyl)-amino steht;
- 25 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO oder R^{12a} -S(O)₂ steht;
- R^{12a} für (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_2 - C_6)-Alkenyl, (C_2 - C_6)-Alkinyl, (C_5 - C_6)-Cycloalkyl, (C_5 - C_6)-Cycloalkyl-(C_1 - C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl, im
- 30 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls

- substituiertes H t roaryl-(C₁-C₄)-alkyl oder den Rest R¹⁵ steht;
- R^{12b} für Amino, Di-((C₁-C₈)-alkyl)-amino oder R^{12a}-NH steht;
- R¹³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht;
- R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₆)-alkyl oder für R¹⁶ steht;
- 5 R¹⁶ für einen Rest eines 6-gliedrigen bis 12-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe
- 10 (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R²⁰ für eine direkte Bindung oder Methylen steht;
- R²¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₂)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C₁-C₂)-alkyl steht, wobei Alkylreste einfach bis vierfach durch
- 15 Fluor substituiert sein können und die Reste R²¹ bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R³⁰ für einen der Reste R³²-(C(R)(R))_m-R³¹-, R³²-CR=CR-R³¹-, R³²-C≡C-R³¹-, R³²-O-R³¹- und R³²-S-R³¹- steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden
- 20 sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R³¹ für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylen, im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylen-(C₁-C₄)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkylen, (C₅-C₆)-Cycloalkylen-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen oder im Heteroarylenrest
- 25 gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen-(C₁-C₄)-alkyl steht, wobei im Falle des Arylenalkylrestes, des Cycloalkylenalkylrestes und des Heteroarylenalkylrestes die Alkylgruppe an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- R³² für Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im
- 30 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl,

gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroaryl st gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 6 Fluoratome substituiert sein kann, steht;

- 5 Het für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 10-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- 10 e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- 15 Eine Reihe von speziell bevorzugten Verbindungen umfaßt solche Verbindungen der Formel I, worin B für unsubstituiertes Methylen steht oder für Methylen steht, das durch einen (C₁-C₈)-Alkylrest substituiert ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Besonders speziell bevorzugt in dieser Reihe sind
- 20 Verbindungen der Formel I, worin B für Methylen steht, das durch einen (C₁-C₈)-Alkylrest substituiert ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- Eine weitere Reihe von speziell bevorzugten Verbindungen umfaßt solche Verbindungen der Formel I, worin R³⁰ für einen der Reste R³²-(C(R)(R))_m-R³¹-,
- 25 R³²-CR=CR-R³¹-, R³²-C≡C-R³¹-, R³²-O-R³¹- und R³²-S-R³¹- steht, insbesondere für einen der Reste R³²-CR=CR-R³¹- und R³²-C≡C-R³¹- steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht, und R³¹ für einen zweiwertigen, im Arylenrest gegebenenfalls substituierten (C₆-C₁₀)-Arylen-(C₁-C₄)-
- 30 alkylrest steht, wobei die Alkylgruppe des Arylenalkylrestes an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist; in allen ihren stereoisomeren Formen

und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- Eine weitere Reihe von speziell bevorzugten Verbindungen umfaßt solche
- 5 Verbindungen der Formel I, worin R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Besonders speziell bevorzugt sind in dieser Reihe Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe R^1-A- nicht für Wasserstoff steht und gleichzeitig auch die Gruppe R^{13} nicht für Wasserstoff steht, also
 - 10 Verbindungen, in denen W nicht für CH_2 steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei es ganz besonders speziell bevorzugt ist, wenn in diesen Verbindungen R^{13} für Methyl steht, wenn also Verbindungen vorliegen, in denen W für den zweiwertigen Rest $R^1-A-C(CH_3)$ steht und darin R^1-A- eine andere
 - 15 Bedeutung als Wasserstoff hat, zum Beispiel die Bedeutung Methyl.

- Eine weitere Reihe von speziell bevorzugten Verbindungen umfaßt solche Verbindungen der Formel I, worin in dem Rest $-N(R)-(C(R)(R))_6-C(R^2)(R^3)-(C(R)(R))_h-E$, der durch eine Amidbindung mit der Gruppe $-B-CO-$ verknüpft ist, die
- 20 Kette von Kohlenstoffatomen zwischen der Gruppe $N(R)$ und der ersten an diese Kette gebundenen Gruppe, die eine Säuregruppe wie eine Carbonsäuregruppe, Sulfonsäuregruppe, Phosphonsäuregruppe oder ein Derivat davon wie einen Ester oder ein Amid oder eine Tetrazolylgruppe darstellt, zwei oder mehr als zwei Kohlenstoffatome enthält, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen
 - 25 davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Diese erste Säuregruppe (oder das Derivat davon), die, ausgehend von der Gruppe $N(R)$, an diese Kette von Kohlenstoffatomen gebunden ist, kann durch die Gruppe E dargestellt werden oder durch die Gruppe R^3 , wenn letztere zum Beispiel für $COOR^{21}$, $CONHR^4$, COR^6 , COR^7 etc. steht. Besonders speziell bevorzugt sind in
 - 30 dieser Reihe Verbindungen der Formel I, worin in dem Rest $-N(R)-(C(R)(R))_6-C(R^2)(R^3)-(C(R)(R))_h-E$ die Kette von Kohlenstoffatomen zwischen

- der Gruppe N(R) und der erst n an diese Kette gebundenen Gruppe, die in Säuregruppe oder ein Derivat davon darstellt, umfaßt zwei Kohlenstoffatome umfaßt, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Derartige besonders
- 5 speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I können zum Beispiel Verbindungen sein, worin e für 1 steht, das heißt Verbindungen, die die Gruppe $-N(R)-C(R)(R)-C(R^2)(R^3)-(C(R)(R))_h-E$ enthalten, wobei im Falle dieser Verbindungen h für 1 oder 0 stehen kann und wobei es im Falle dieser Verbindungen bevorzugt ist, wenn R^3 für $R^{11}NH$ steht und gleichzeitig h für 0 steht,
- 10 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Derartige besonders speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I können zum Beispiel auch Verbindungen sein, worin e für 0 steht, h für 1 steht und R^3 nicht für eine Säuregruppe oder ein Derivat davon steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen
- 15 Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze, das heißt Verbindungen, die einen Rest $-N(R)-C(R^2)(R^{3a})-C(R)(R)-E$ enthalten, worin R^{3a} wie R^3 definiert ist, aber nicht für eine Carbonsäuregruppe oder ein Derivat davon wie einen Ester oder ein Amid stehen kann. Bevorzugt steht in diesen Verbindungen R^{3a} für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest
- 20 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl oder (C_2-C_8) -Alkynyl. Besonders
- 25 bevorzugt steht in diesen Verbindungen R^{3a} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, $(C_{10}-C_{12})$ -Tricycloalkyl oder $(C_{10}-C_{12})$ -
- 30 Tricycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl. Bevorzugt ist es in den Verbindungen dieser Reihe weiterhin, wenn die Gruppe -N(R)- im Rest $-N(R)-(C(R)(R))_6-C(R^2)(R^3)-(C(R)(R))_h-E$

für die Gruppe -NH- steht.

Eine weitere Reihe von speziell bevorzugten Verbindungen umfaßt solche Verbindungen der Formel I, worin in dem Rest

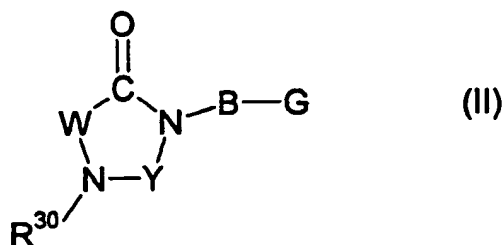
- 5 $-N(R)-(C(R)(R))_e-C(R^2)(R^3)-(C(R)(R))_h-E$ die Kette von Kohlenstoffatomen zwischen der Gruppe N(R) und der ersten an diese Kette gebundenen Gruppe, die eine Säuregruppe oder ein Derivat davon darstellt, nur ein Kohlenstoffatom umfaßt, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen und ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei aber in diesen Verbindungen die
- 10 erste Säuregruppe oder das Derivat davon, das ausgehend von der Gruppe N(R) an die Kette von Kohlenstoffatomen gebunden ist, die folgende Bedingung erfüllen muß: die erste Säuregruppe oder das Derivat davon ist eine Amidgruppe, die in einem Alkylsubstituenten am Amidstickstoff keine an diesen Alkylsubstituenten gebundene Carbonsäuregruppe oder ein Derivat davon wie eine Estergruppe oder
- 15 eine Amidgruppe enthält, oder die erste Säuregruppe ist eine freie Säuregruppe (oder ein Salz davon), oder die erste Säuregruppe oder das Derivat davon ist eine Estergruppe. Verbindungen dieser Reihe können zum Beispiel Verbindungen der Formel I sein, in der e für 0 steht und R^3 für $COOR^{21}$, $COOR^{15}$, $CONHR^{15}$ oder $CON(CH_3)R^{15}$, bevorzugt für $CONHR^{15}$, steht und h für 0 oder 1, bevorzugt für 1,
- 20 steht. Verbindungen dieser Reihe können zum Beispiel auch Verbindungen der Formel I sein, in der e für 0 steht, h für 0 oder 1, bevorzugt für 1, steht und R^3 für $CON(CH_3)R^4$ oder $CONHR^4$ steht, worin aber ein für R^4 stehender (C_1-C_{10}) -Alkylrest nicht durch eine Carbonsäuregruppe oder ein Derivat davon wie einen Ester oder ein Amid substituiert sein kann, also zum Beispiel Verbindungen, in denen R^4 für
- 25 Wasserstoff oder insbesondere für (C_1-C_{10}) -Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_8) -Alkoxy, R^5 , gegebenenfalls substituiertes (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Tetrazolyl, Trifluormethyl substituiert ist.
- 30 Generell sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, die an Chiralitätszentren, zum Beispiel bei entsprechender Substitution an dem die Reste R^2 und R^3 tragenden

Kohlstoffatom oder an dem Zentrum W im Imidazolidin-Ring in der Formel I, in einheitlich Konfiguration aufweisen, wobei die einzelnen Chiralitätszentren unabhängig voneinander die R-Konfiguration oder die S-Konfiguration aufweisen können.

5

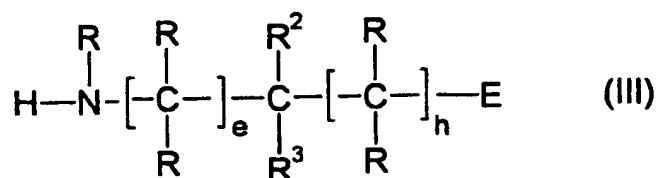
Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der Formel II

10



15 mit einer Verbindung der Formel III,

20



wobei in den Formeln II und III die Gruppen W, Y, B, E, R, R², R³, R³⁰ sowie e und h wie oben angegeben definiert sind oder auch in diesen Gruppen funktionelle

Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen enthalten sein können,

25 und wobei G für Hydroxycarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl oder aktivierte Carbonsäurederivate wie Säurechloride oder Aktivester steht. In den Verbindungen der Formel III kann aber beispielsweise auch, wenn Verbindungen der Formel I hergestellt werden sollen, in denen zum Beispiel R³ in der Formel I für ein Carbonsäurederivat steht oder ein solches enthält, der Rest R³ zunächst für eine in

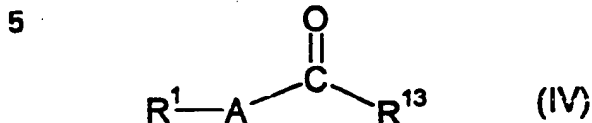
30 geschützter Form vorliegende Hydroxycarbonylgruppe stehen oder eine solche enthalten, und dann erst nach der Kondensation der Verbindungen der Formeln II

und III in einem oder mehreren weiteren Schritten die gewünschte endgültige Gruppe R^3 aufgebaut werden.

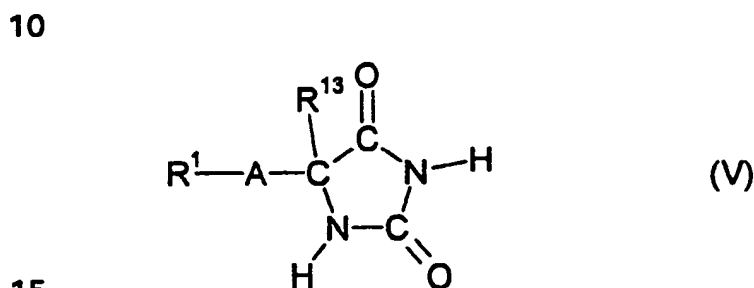
Zur Kondensation der Verbindungen der Formel II mit denen der Formel III
5 verwendet man vorteilhafterweise die dem Fachmann an sich wohl bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Als Kondensationsmittel bzw. Kupplungsreagenzien kommen zum
Beispiel Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder
10 Diisopropylcarbodiimid, das O-((Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TOTU) oder Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) in Frage.

Die Kondensationen können unter wohl bekannten Standardbedingungen
15 durchgeführt werden. Bei der Kondensation ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die während der Kondensation bevorzugt als (C_1-C_8)-Alkylester, Benzylester oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich,
20 wenn die Aminogruppen noch in Form von Vorstufen, zum Beispiel als Nitrogruppen oder Cyanogruppen, vorliegen und erst nach der Kondensation zum Beispiel durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kondensation werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO_2 -Gruppen (Guanidinoschutz in Aminosäuren), Benzyloxycarbonylgruppen und
25 Benzylgruppen in Benzylestern abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise auch erfolgen, indem man die Verbindungen nach üblichen Methoden schrittweise an einer Festphase aufbaut, wobei die einzelnen
30 Bauelemente des Moleküls in unterschiedlicher Reihenfolge eingeführt werden können.

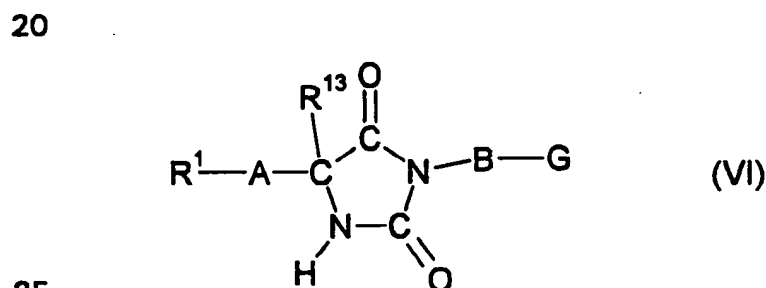
Verbindungen der Formel II, in der W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht und Y für eine Carbonylgruppe steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Verbindungen der Formel IV



in einer Bucherer-Reaktion zu Verbindungen der Formel V



umsetzt (H. T. Bucherer, V. A. Lieb, J. Prakt. Chem. 141(1934), 5), wobei in den Formeln IV und V die Gruppen R^1 , R^{13} und A wie oben angegeben definiert sind. Verbindungen der Formel VI,



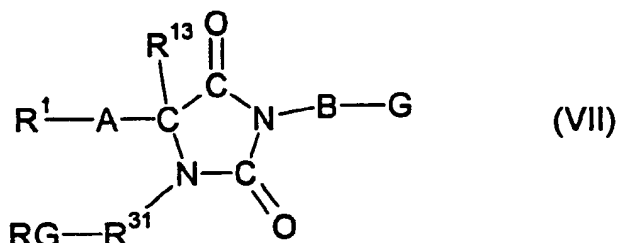
in der R^1 , R^{13} , A, B und G wie oben angegeben definiert sind, können dann erhalten werden, indem man die Verbindungen der Formel V beispielsweise zunächst mit einem alkylierenden Reagenz umsetzt, das den Rest -B-G in das Molekül einführt.

30 Die Umsetzung von Verbindungen der Formel VI mit einem zweiten Reagenz der Formel $R^{30}-LG$, in der R^{30} die oben angegebenen Bedeutungen hat und LG in

nucleophil substituierbare Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy wie Tosyloxy, Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy oder eine heterocyclische Abgangsgruppe wie zum Beispiel Imidazolyl, darstellt, führt zu dann den entsprechenden Verbindungen der Formel II.

Generell kann es je nach den Bedeutungen des Restes R³⁰ und anderer Reste auch vorteilhaft sein, nicht den endgültigen Rest R³⁰ mittels des Reagenzes R³⁰-LG in das Molekül einzuführen, sondern nach Anknüpfung einer Vorstufe der Gruppe R³⁰ an den Imidazolidinring den Rest R³⁰ am Imidazolidinring aufzubauen. Dies kann zum Beispiel auf der Stufe einer Verbindung der Formel VI bzw. der daraus hergestellten Verbindung der Formel II erfolgen oder auf der Stufe eines anderen Zwischenprodukts der Synthese. Zum Beispiel kann eine Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel RG-R³¹-LG zu einer Verbindung der Formel VII

15



20

umgesetzt werden, in der A, B, G, R¹, R¹³ und R³¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben. In der Formel RG-R³¹-LG steht LG wie oben für eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder einen Sulfonyloxyrest. RG- steht in der Formel RG-R³¹-LG und in der Formel VII für eine reaktive Gruppe, die in einen der Reste R³²-(C(R)(R))_m-, R³²-CR=CR-, R³²-C≡C-, R³²-O- und R³²-S- überführt werden kann. RG kann beispielsweise für Halogen, Cyan oder eine Carbonylgruppe stehen. Die Überführung der Gruppe RG in die gewünschte Zielgruppe kann in einem oder mehreren Schritten erfolgen und nach dem Fachmann geläufigen Standardverfahren durchgeführt werden. Beispielhaft ist diese Vorgehensweise im

30

folgenden für die Herstellung von Verbindungen der Formel II erläutert, in der R^{30} für $R^{32}-CR=CR-$ steht.

- So können Verbindungen der Formel VI in Verbindungen der Formel VII überführt werden, in denen die Gruppe RG eine Gruppe ist, die eine Vorstufe für eine Aldehydgruppe darstellt und die im nächsten Reaktionsschritt dann in eine Aldehydgruppe überführt wird. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel VI zunächst mit einer Cyanverbindung der Formel $NC-R^{31}-LG$ zu einer Verbindung der Formel VII umgesetzt werden, in der RG für Cyan steht. Die Cyangruppe kann dann beispielsweise durch Reduktion in eine Aldehydgruppe überführt werden (zum Beispiel analog D. M. Flanagan und M. M. Joullie, Synthetic Communications 1990, 20, 459-467). Die Aldehydgruppe kann anschließend in einer Horner-Emmons-Reaktion, beispielsweise mit einem Phosphoran der Formel $R^{32}-C(R)=P(O)(OC_2H_5)_2$ unter Verwendung einer geeigneten Base wie zum Beispiel Natriumhydrid, oder in einer anderen üblichen Carbonyl-olefinierungsreaktion zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt werden, in der R^{30} für $R^{32}-CR=CR-R^{31}-$ steht. Gemäß dieser Vorgehensweise können zahlreiche weitere Überführungen in Verbindungen der Formel II durchgeführt werden.
- Weiterhin können aus Verbindungen der Formel VI mit einem Reagenz der Formel $Hal-R^{31}-LG$, in der Hal für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, steht, Verbindungen der Formel VII hergestellt werden, in der RG für Halogen steht. Derartige Verbindungen können beispielsweise in einer Heck-Reaktion in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators mit Olefinen der Formel $R^{32}-CR=CHR$, zum Beispiel mit Styrolen, zu Verbindungen der Formel II umgesetzt werden, in der R^{30} für $R^{32}-CR=CR-R^{31}-$ steht, zum Beispiel zu Stilben-Derivaten (vergleiche R. F. Heck, Org. Reactions 1982, 27, 345). Analog können aus Verbindungen der Formel VII, in der RG für Halogen steht, in einer Heck-Reaktion in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators mit Acetylenen der Formel $R^{32}-C\equiv CH$, zum Beispiel mit Phenylacetylenen, Verbindungen der Formel II erhalten werden, in der R^{30} für $R^{32}-C\equiv C-R^{31}-$ steht, zum Beispiel Tolan-Derivate.

Als weiteres Beispiel für Umwandlungen sind in Reaktion 1 an Verbindungen genannt, in denen R^{30} für $R^{32}-O-R^{31}$ steht. Verbindungen der Formel VI können mit Verbindungen der Formel I $PG-O-R^{31}-LG$ umgesetzt werden, in der LG wie oben definiert ist und PG eine Alkohol-Schutzgruppe ist, zum Beispiel eine Benzylgruppe oder ein leicht abspaltbarer Etherrest. Ist die Gruppe PG zum Beispiel eine Benzylgruppe, so stellt die erhaltene Verbindung der Formel VII bereits eine Verbindung der Formel II dar, in der R^{30} für Benzyl- $O-R^{31}$ steht. In dieser Verbindung der Formel II kann die Benzylgruppe aber auch durch katalytische Hydrierung entfernt werden (oder eine andere Schutzgruppe auf geeignete Art entfernt werden) und die freigesetzte Hydroxygruppe dann nach Standardverfahren verethert werden, wobei weitere Verbindungen der Formel II erhalten werden, in denen R^{30} für $R^{32}-O-R^{31}$ steht. Solche Veretherungen können zum Beispiel mit gegebenenfalls substituierten Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen wie Kaliumcarbonat oder mit Alkoholen unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden. Analoges gilt für Verbindungen, in denen R^{30} für $R^{32}-S-R^{31}$ steht.

In Verbindungen der Formel II, aber ebenso auch in Verbindungen der Formel I, können Doppelbindungen und Dreifachbindungen in der Gruppe R^{30} ineinander und in Einfachbindungen umgewandelt werden. Verbindungen der Formeln II oder I, in denen R^{30} für $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ steht, können durch katalytische Hydrierung in Verbindungen umgewandelt werden, in denen R^{30} für $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ steht und $m = 2$ ist. Verbindungen, in denen R^{30} für $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ steht, können durch vollständige Hydrierung in Verbindungen mit einer C-C-Einfachbindung oder durch partielle Hydrierung in Verbindungen mit einer C-C-Doppelbindung umgewandelt werden. Verbindungen, in denen R^{30} für $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ steht, können durch Bromierung der Doppelbindung mit elementarem Brom in die entsprechenden Dibromide und anschließend durch Dehydrohalogenierung in Verbindungen überführt werden, in denen R^{30} für $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ steht, zum Beispiel Tolan-Derivate (siehe zum Beispiel G.W. Kabalka, K. Yang, N.K. Reddy, C. Narayana, Synthetic Communications 1998, 28(5), 925-929; S. Nakatsuji, K. Matsuda, Y. Uesugi, K.

Nakashima, S. Akiyama und W. Fabian, J. Chem. Soc. Perk. Trans. I 1992, 755 - 758; K. Fukunaga und H. Yamaguchi, Synthesis 1981, 879 - 880).

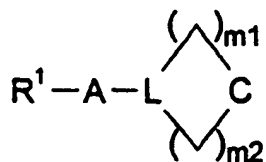
Gemäß diesen Vorgehensweise können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel I aufgebaut werden, wobei die durchzuführenden Reaktionen stets Standardverfahren sind, die dem Fachmann geläufig sind.

Ganz generell können die einzelnen Schritte bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I nach oder analog zu bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Je nach dem Einzelfall kann es hierbei, wie bereits erläutert, bei allen Schritten in der Synthese der Verbindungen der Formel I angebracht sein, funktionelle Gruppen, die zu Nebenreaktionen oder unerwünschten Reaktionen führen könnten, durch eine dem Syntheseproblem angepaßte Schutzgruppenstrategie temporär zu blockieren, was dem Fachmann bekannt ist.

Die erläuterte Vorgehensweise, funktionelle Gruppen nicht direkt in der endgültigen Form in das Molekül einzuführen, sondern zunächst Vorstufen in das Molekül einzuführen und dann auf der Stufe eines Zwischenprodukts die endgültige funktionelle Gruppe aufzubauen, kann, wie bereits erwähnt, entsprechend auch für andere Teile der Moleküls der Formel I angewandt werden, beispielsweise für die Gruppe R¹ oder die Gruppe R³.

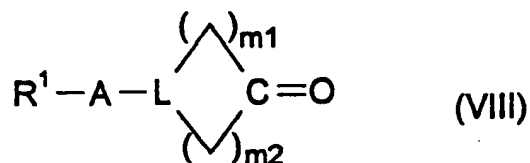
Verbindungen der Formel II, in der W für

25

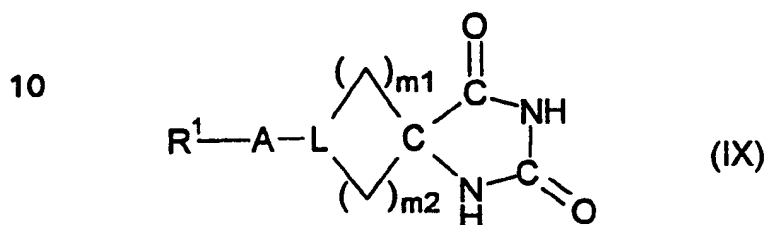


steht und Y für eine Carbonylgruppe steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel VIII,

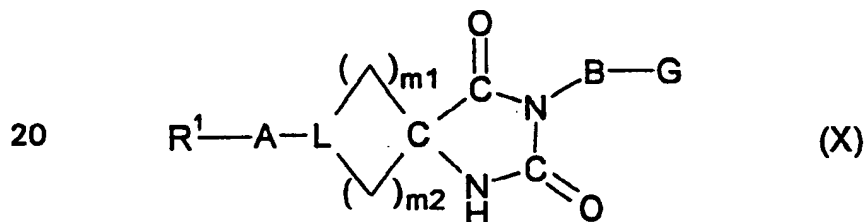
30



- 5 in der R^1 , A, L, m_1 und m_2 wie oben angegeben definiert sind, in einer Bucherer-Reaktion wie oben für die Herstellung der Verbindungen der Formel V beschrieben zu Verbindungen der Formel IX

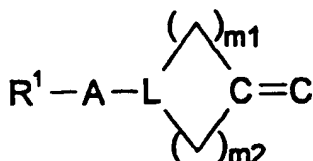


- umsetzt und diese mit einem Reagenz, das den Rest -B-G in das Molekül einführt,
 15 wie oben für die Herstellung der Verbindungen der Formel VI beschrieben in Verbindungen der Formel X



- überführt, wobei in den Verbindungen der Formeln IX und X die Gruppen R^1 , A, B, G und L sowie m_1 und m_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die
 25 Verbindungen der Formel X können dann wiederum entsprechend den oben beschriebenen Umsetzungen der Verbindungen der Formel VI umgesetzt werden.

Steht W für $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(\text{R}^{13})=\text{C}$ oder den Rest



5 so kann dieses Strukturelement beispielsweise eingeführt werden, indem analog bekannten Methoden der entsprechende Aldehyd oder das entsprechende Keton mit einem Dioxo- oder Thioxo-oxo-imidazolidin kondensiert wird, das eine unsubstituierte Methylengruppe in der Position enthält, die der Gruppe W entspricht.

10

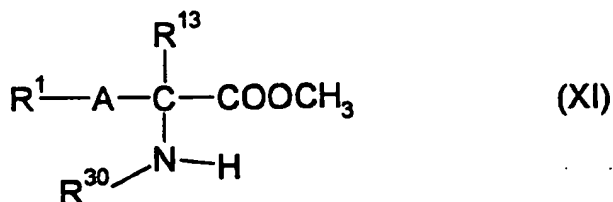
Die Aminoverbindungen der Formel III sind käuflich oder können nach oder analog zu wohlbekannten Standardverfahren aus Ausgangsverbindungen aufgebaut werden, die käuflich sind oder nach oder analog zu Literaturvorschriften erhältlich sind.

15

Verbindungen der Formel I, in denen W für R¹-A-C(R¹³) steht, können auch wie folgt erhalten werden:

Durch Reaktion von nach Standardverfahren erhältlichen α -Aminosäuren oder N-substituierten α -Aminosäuren oder bevorzugt deren Estern, zum Beispiel der

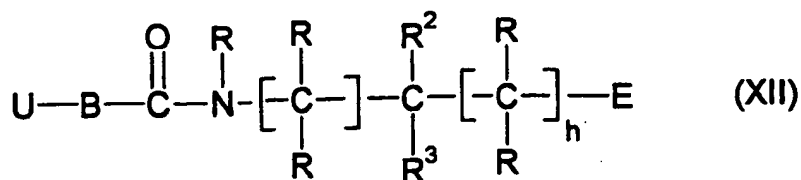
20 Methylester, Ethylester, tert-Butylester oder Benzylester, beispielsweise von Verbindungen der Formel XI,



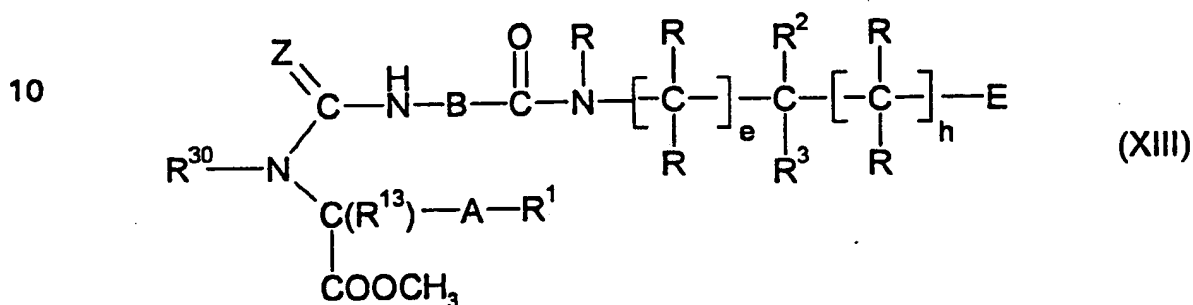
worin R^1 , R^{13} , R^{30} und A wie oben angegeben definiert sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispielsweise der Formel XII,

30

65



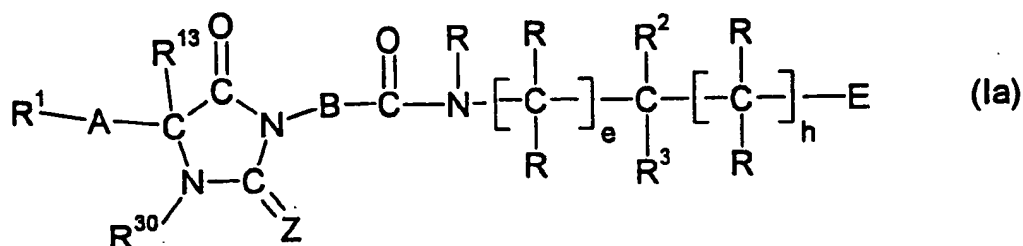
- 5 worin B, E, R, R², R³, e und h wie oben angegeben definiert sind und U für Isocyanato oder Isothiocyanato steht, erhält man Harnstoffderivate oder Thioharnstoffderivate beispielsweise der Formel XIII,



15

für die die oben angegebenen Definitionen gelten und in der Z für Sauerstoff oder Schwefel steht. Die Verbindungen der Formel XIII können durch Erhitzen mit Säure zu Verbindungen der Formel Ia

20



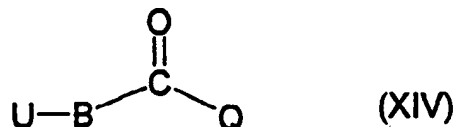
25

- cyclisiert werden, für die die oben angegebenen Bedeutungen gelten. Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel XIII zu den Verbindungen der Formel Ia kann auch durch Behandlung mit Basen in inerten Lösungsmittel durchgeführt werden, zum Beispiel durch Behandlung mit Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid. Während der Cyclisierung können wiederum funktionelle Gruppen in geschützter Form vorliegen.

30

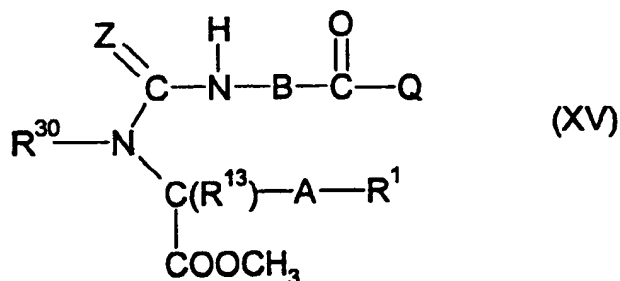
Verbindungen der Formel I, in denen W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht, können auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel XI mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel XIV

5



umsetzt, in der B und U wie oben für die Formel XII angegeben definiert sind und Q eine Alkoxygruppe, zum Beispiel eine (C_1-C_4) -Alkoxygruppe wie Methoxy, Ethoxy oder tert-Butoxy, eine (C_6-C_{14}) -Aryloxygruppe, zum Beispiel Phenoxy, oder eine (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkoxygruppe, zum Beispiel Benzyloxy, bedeutet. Dabei wird eine Verbindung der Formel XV

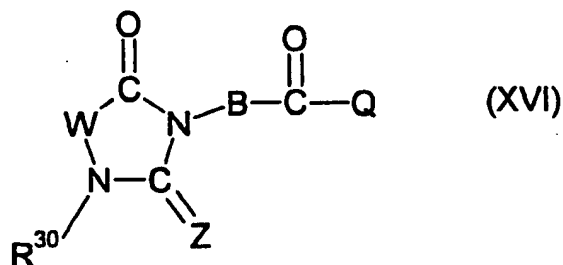
15



20

erhalten, in der Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und A, B, Q, R^1 , R^{13} und R^{30} wie oben für die Formeln XI und XIV angegeben definiert sind, die dann unter dem Einfluß einer Säure oder einer Base, wie oben für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel XIII beschrieben, zu einer Verbindung der Formel XVI,

25



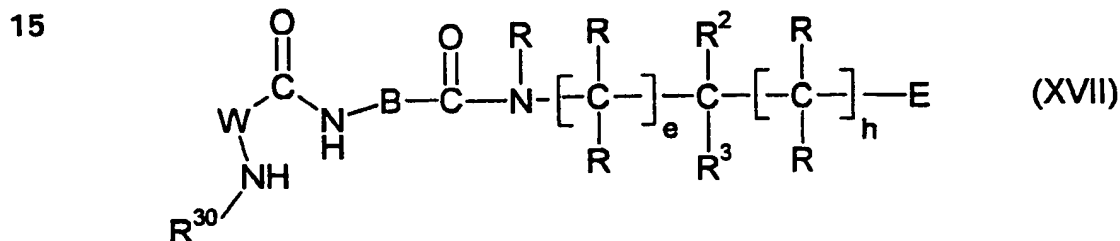
30

in der W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht und Z, B, Q und R^{30} wie oben angegeben definiert

sind, cyclisiert wird. Aus der Verbindung der Formel XVI kann dann durch Hydrolyse der Gruppe CO-Q zur Carbonsäure COOH und nachfolgend Kupplung mit einer Verbindung der Formel III, wie oben für die Kupplung der Verbindungen der Formeln II und III beschrieben, eine Verbindung der Formel Ia erhalten werden.

- 5 Auch hier können während der Cyclisierung funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen. Anstatt von Verbindungen der Formel XI kann auch von analogen Verbindungen ausgegangen werden, die in der Aminogruppe an Stelle der Gruppe R³⁰ ein Wasserstoffatom enthalten, und die Gruppe R³⁰ dann wie erläutert später in einem oder in mehreren Schritten in das
- 10 Molekül eingeführt werden.

Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia ist beispielsweise die Umsetzung von Verbindungen der Formel XVII,



- 20 in der W für R¹-A-C(R¹³) steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen oder Thiophosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 (1952), 217-231 und C. Tropp, Chem. Ber. 61 (1928), 1431-1439).

- 25 Eine im Rest R¹ enthaltene Guanidinogruppe kann beispielsweise mit den folgenden Reagenzien aus einer Aminogruppe erhalten werden, die wiederum beispielsweise aus einer Nitrogruppe oder einer Cyangruppe durch Reduktion erhältlich ist:

30

1. O-Methylisoharnstoff (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974),

617-618)

2. S-Methylisothioharnstoff (R. F. Borne, M. L. Forrester und I. W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771-776)
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff (L. S. Hafner und R. E. Evans, J. Org. Chem. 24
5 (1959) 1157)
4. Formamidinosulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988), 3183-3186)
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F. L. Scott, D. G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053-4054)
- 10 6. N,N'-Di-tert-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (R. J. Bergeron und J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987), 1700-1703)
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widdig, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34
15 (1984), 531-542).

- Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen, zum Beispiel Methanol oder Ethanol, in saurem wasserfreiem Medium, zum Beispiel Dioxan, Methanol oder Ethanol, und anschließende
- 20 Aminolyse, zum Beispiel Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen wie zum Beispiel Isopropanol, Methanol oder Ethanol, hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974), 12-55). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist die Anlagerung von Schwefelwasserstoff an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender
- 25 Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866). Weiterhin kann Hydroxylamin an die Cyanogruppe angelagert werden, wobei N-Hydroxyamidine entstehen, die gewünschtenfalls ebenfalls in die Amidine überführt werden können, zum Beispiel durch Hydrierung.
- 30 Hinsichtlich der Herstellung der Verbindungen der Formel I wird weiterhin vollinhaltlich Bezug genommen auf die WO-A-95/14008, auf die EP-A-796 855 und

die ihr entsprechenden Anmeldungen, sowie auf die WO-A-96/33976. Insbesondere wird auch hinsichtlich der Herstellung der Verbindungen der Formeln V und VI in racemischer Form und in enantiomerenreiner Form Bezug genommen auf die entsprechenden Ausführungen in der WO-A-96/33976, die Bestandteil der

5 vorliegenden Offenbarung sind.

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Arzneimittelwirkstoffe, die sich beispielsweise für die Therapie und Prophylaxe von Entzündungserkrankungen, allergischen Erkrankungen oder Asthma eignen. Die Verbindungen der Formel I und

10 ihre physiologisch verträglichen Salze können erfindungsgemäß am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe verabreicht werden. Sie können für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Präparaten verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven

15 Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der

20 Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel, die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln für die Therapie und Prophylaxe der oben und im folgenden erläuterten Krankheiten, zum Beispiel für die Therapie und Prophylaxe von Entzündungserkrankungen, sowie die

25 Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze bei der Therapie und Prophylaxe dieser Krankheiten. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate (oder pharmazeutische Zusammensetzungen), die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze und einen

30 üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger enthalten.

- Die Arzneimittel I können systemisch oder lokal verabreicht werden. Sie können zum Beispiel oral in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen oder in anderen Arzneiformen verabreicht werden. Die
- 5 Verabreichung kann aber auch vaginal oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, oder parenteral oder implantativ, zum Beispiel in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, oder topisch oder perkutan, zum Beispiel in Form von Salben, Lösungen oder Tinkturen, oder auf
- 10 anderem Wege, zum Beispiel in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, erfolgen. Parenteral kann die Verabreichung zum Beispiel intravenös, intramuskulär, subkutan, intraartikulär, intrasynovial oder auf andere Weise erfolgen.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate erfolgt in an
- 15 sich bekannter Weise, wobei neben der oder den Verbindungen der Formel I und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen pharmazeutisch inerte anorganische und/oder organische Trägerstoffe verwendet werden können. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man zum Beispiel Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren
- 20 Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich zum Beispiel Wasser, Alkohole, Diole, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose,
- 25 pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Menge an Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträglichen
- 30 Salzen in den pharmazeutischen Präparaten beträgt normalerweise 0,2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg, es können aber auch größere Wirkstoffmengen

nthalte n sein.

- Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe (oder Hilfsstoffe) enthalten, wie zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-,
5 Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-,
Geschmacks-, Aromatisierungs-, Dickungs- oder Verdünnungsmittel,
Puffersubstanzen, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines
Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder
Antioxidantien. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I
10 und/oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten. Ferner können sie
neben mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihren physiologisch
verträglichen Salzen noch einen oder mehrere andere therapeutisch oder
prophylaktisch wirksame Stoffe, zum Beispiel Stoffe mit entzündungshemmender
Wirkung, enthalten.
- 15
- Wenn die Verbindungen der Formel I bzw. sie enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen als Aerosole verabreicht werden, zum Beispiel in Form von
Nasalaerosolen oder durch Inhalation, so kann dies beispielsweise unter
Verwendung eines Sprays, eines Zerstäubers, eines Pumpzerstäubers, eines
20 Inhalationsgerätes, eines Dosierinhalators oder eines Trockenpulverinhalators
erfolgen. Arzneiformen für eine Verabreichung der Verbindungen der Formel I als
Aerosol können nach dem Fachmann wohlbekannten Verfahren hergestellt werden.
In Betracht kommen für deren Herstellung beispielsweise Lösungen oder
Dispersionen der Verbindungen der Formel I in Wasser, Wasser-Alkohol-
25 Gemischen oder geeigneten Kochsalzlösungen unter Verwendung von üblichen
Zusatzstoffen, zum Beispiel Benzylalkohol oder anderen geeigneten
Konservierungsmitteln, Absorptionsverbesserern zur Erhöhung der
Bioverfügbarkeit, Lösungsvermittlern, Dispergiernmitteln und anderen, und
gegebenenfalls üblichen Treibmitteln, zum Beispiel Fluorchlorkohlenwasserstoffen
30 und/oder Fluorkohlenwasserstoffen.

Die Verbindungen der Formel I haben beispielsweise die Fähigkeit, Zell-Zell-Interaktionsprozess und Zell-Matrix-Interaktionsprozesse zu inhibieren, bei denen Wechselwirkungen zwischen VLA-4 mit seinen Liganden eine Rolle spielen. Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in einem Assay
5 nachgewiesen werden, in dem die Bindung von Zellen, die den VLA-4-Rezeptor aufweisen, zum Beispiel von Leukozyten, an Liganden dieses Rezeptors gemessen wird, zum Beispiel an VCAM-1, das dafür vorteilhafterweise auch gentechnisch hergestellt werden kann. Einzelheiten eines solchen Assay sind weiter unten beschrieben. Insbesondere vermögen die Verbindungen der Formel I die Adhäsion
10 und die Migration von Leukozyten inhibieren, etwa die Anheftung von Leukozyten an endotheliale Zellen, die - wie oben erläutert - über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus gesteuert wird. Außer als Entzündungshemmstoffe eignen sich die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze daher allgemein zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die auf der
15 Wechselwirkung zwischen dem VLA-4-Rezeptor und seinen Liganden beruhen oder durch eine Hemmung dieser Wechselwirkung beeinflusst werden können, und insbesondere eignen sie sich für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die zumindest teilweise durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind, und
20 zu deren Vorbeugung, Linderung oder Heilung die Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten verringert werden soll.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur
25 Hemmung des VLA-4-Rezeptors und die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln dafür, also von Arzneimitteln zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine
30 Rolle spielen, sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze bei der Therapie und Prophylaxe derartiger

Krankheit n.

Die Verbindung n d r Formel I können b i entzündlichen Erscheinungen unterschiedlichster Ursache als Entzündungshemmer eingesetzt werden, um die unerwünschten oder schädigenden Folgen der Entzündung zu verhindern, zu verringern oder zu unterdrücken. Anwendung finden sie beispielsweise zur Therapie oder Prophylaxe der Arthritis, der rheumatoiden Arthritis, der Polyarthritis, der inflammatory bowel disease (ulcerativen Colitis), des systemischen Lupus erythematosus, zur Therapie oder Prophylaxe von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose, oder zur Therapie oder Prophylaxe von Asthma oder von Allergien, zum Beispiel Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie). Weiterhin eignen sie sich zur Therapie oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von Restenosen, von Diabetes, der Schädigung von Organtransplantaten, von Immunerkrankungen, von Autoimmunerkrankungen, von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung bei verschiedenen Malignitäten, der Malaria sowie von weiteren Krankheiten, bei denen eine Blockierung des Integrins VLA-4 und/oder eine Beeinflussung der Leukozytenaktivität zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung angebracht erscheint.

20

Die Dosis bei der Anwendung der Verbindungen der Formel I kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist wie üblich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen, was dem Arzt bekannt ist. Sie hängt beispielsweise von der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit ab, von der eingesetzten Verbindung oder davon, ob ein akuter oder chronischer Krankheitszustand behandelt wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben den Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0,3 bis 2 mg/kg (jeweils pro kg Körpergewicht) bei einem ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen. Bei intravenöser Applikation beträgt die

30

Tag sdosis im allgemein n etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweis 0,01 bis 10 mg/kg Körperg wicht. Die Tag sdosis kann, insbesondere bei der Applikation größ rer Mengen, in mehrere, zum Beispiel 2, 3, oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es je nach individuellem Verhalten
5 erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können weiterhin für diagnostische Zwecke, zum Beispiel bei in vitro-Diagnosen, und als Hilfsmittel in biochemischen
10 Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine VLA-4-Blockierung oder eine Beeinflussung von Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen angestrebt wird. Weiterhin können sie als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer Verbindungen dienen, insbesondere anderer Arzneimittelwirkstoffe, die aus den Verbindungen der Formel I beispielsweise durch Abwandlung oder Einführung von
15 Resten oder funktionellen Gruppen erhältlich sind.

Beispiele

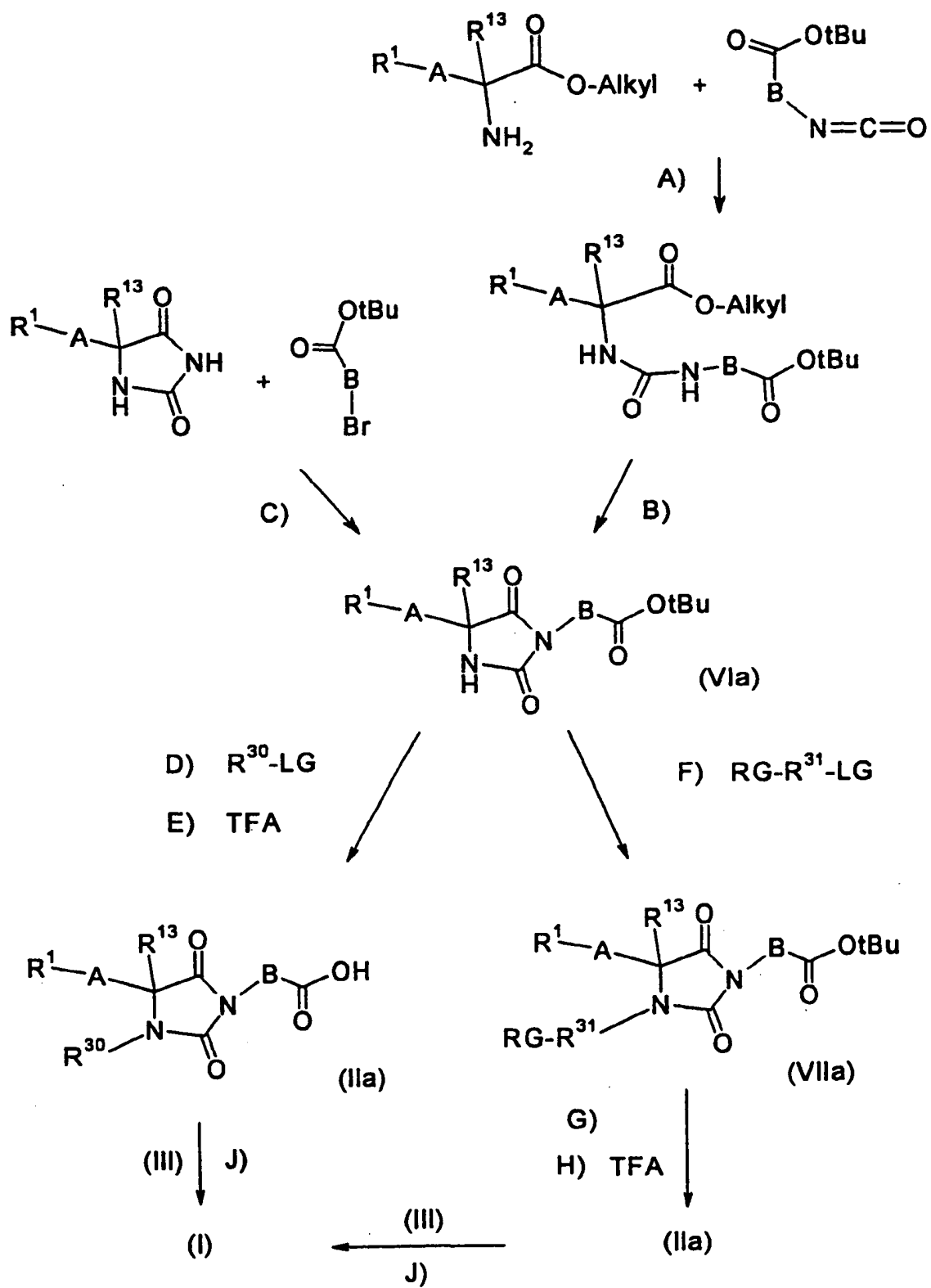
20 Die Produkte wurden über Massenspektren (MS) und/oder NMR-Spektren identifiziert. Basische Verbindungen, die durch Chromatographie unter Verwendung eines Laufmittels gereinigt wurden, das beispielsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure enthielt, und anschließend gefriergetrocknet wurden, oder die mit einer Säure, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure, behandelt wurden und zur
25 Aufarbeitung zum Beispiel gefriergetrocknet wurden, enthielten zum Teil je nach Durchführung der Gefriertrocknung oder Aufarbeitung noch die verwendete Säure, sind also teilweise oder vollständig in Form eines Salzes der verwendeten Säure, zum Beispiel in Form des Essigsäuresalzes oder Trifluoressigsäuresalzes, angefallen. Angegebene Mischungsverhältnisse von Lösungsmitteln oder
30 Reagenzien sind Volumenverhältnisse.

Es b deuten:

MTBE	Methyl-tert-butylether
DMF	N,N-Dimethylformamid
THF	Tetrahydrofuran
5 DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
TOTU	O-((Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
TFA	Trifluoressigsäure
10 Phosphazen P1	tert-Butylimino-tris-(dimethylamino)-phosphoran

- Die Verbindungen wurden auf den in den Schemata 1 bis 3 dargestellten Wegen nach den im folgenden beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt. tBu für
- 15 tert-Butyl, Alkyl im Schema 1 steht für Methyl oder Ethyl. Im Verfahren gemäß Schema 1 wurde zur Herstellung des Zwischenprodukts der Formel VIa ein in der α -Position durch die Gruppen R^{13} und R^1 -A- substituierter α -Aminosäurealkylester mit einem Isocyanatocarbonsäure-tert-butylester zum Harnstoff umgesetzt und dieser mit Natriumhydrid cyclisiert (Schritte A und B). Es kann auch von einem in der 4-
- 20 Position durch die Gruppen R^{13} und R^1 -A- substituierten Hydantoin ausgegangen werden und dieses mit einem Bromcarbonsäure-tert-butylester alkyliert werden (Schritt C). Das Zwischenprodukt der Formel VIa kann in situ in die folgende Synthesestufe eingesetzt werden oder isoliert werden.
- 25 Gemäß einer der durchgeführten Varianten wurde das Zwischenprodukt der Formel VIa mit einer Verbindung der Formel R^{30} -LG (siehe allgemeine Synthesebeschreibung), zum Beispiel mit 4-Chlormethylstilben der Formel $C_6H_5-CH=CH-C_6H_4-(4-CH_2Cl)$, umgesetzt (Schritt D). Nachfolgend wurde mit Trifluoressigsäure die tert-Butylesterguppe zur Säure gespalten, wobei eine
- 30 Verbindung der Formel IIa erhalten wurde (Schritt E).

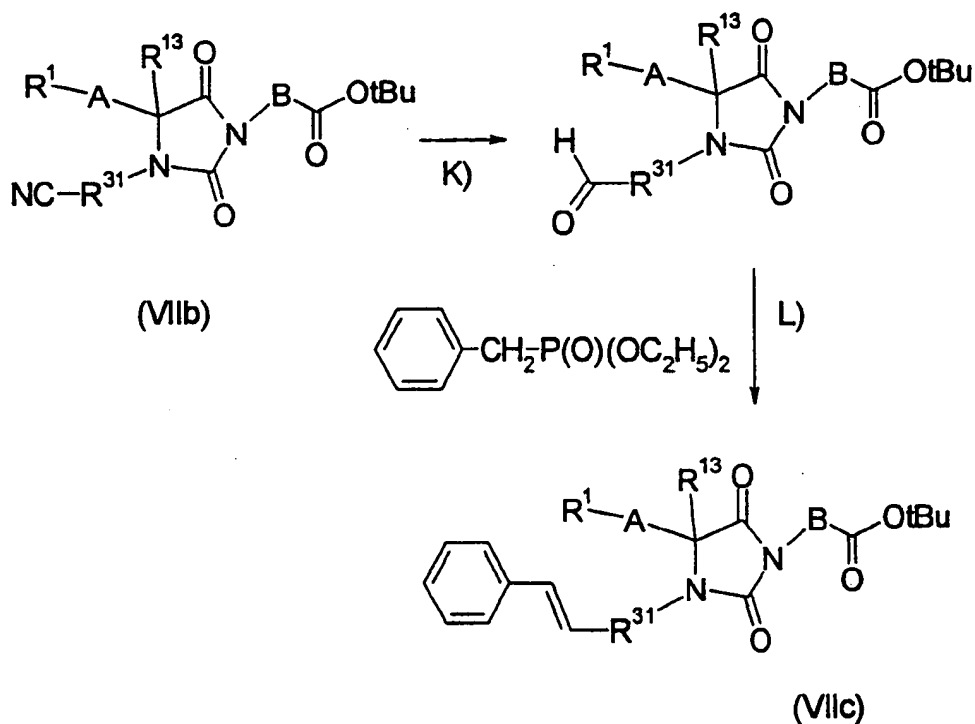
Sch ma 1



Gemäß einer anderen Variante wird die Verbindung der Formel VIa mit einer Verbindung der Formel $RG-R^{31}-LG$ (siehe allgemeine Synthesebeschreibung) zu einer Verbindung der Formel VIIa umgesetzt (Schritt F), in der dann die Gruppe $RG-R^{31}$ in die Gruppe R^{30} umgewandelt wurde (allgemeiner Schritt G). Im Schritt G durchgeführte Umwandlungen sind im einzelnen in den Schemata 2 und 3 dargestellt.

Schema 2 zeigt die Umwandlung eines cyan-substituierten Hydantoin der Formel VIIb, d. h. einer Verbindung der Formel VIIa mit $RG = \text{Cyan}$, durch Reduktion der Cyangruppe zur Aldehydgruppe (Schritt K) und Umsetzung der Aldehydgruppe in einer Horner-Emmons-Reaktion zur Verbindung der Formel VIIc (Schritt L). Verbindungen der Formel VIIb wurden durch Alkylierung von Verbindungen der Formel VIa beispielsweise mit 4-Cyanbenzylbromid erhalten.

15 Schema 2

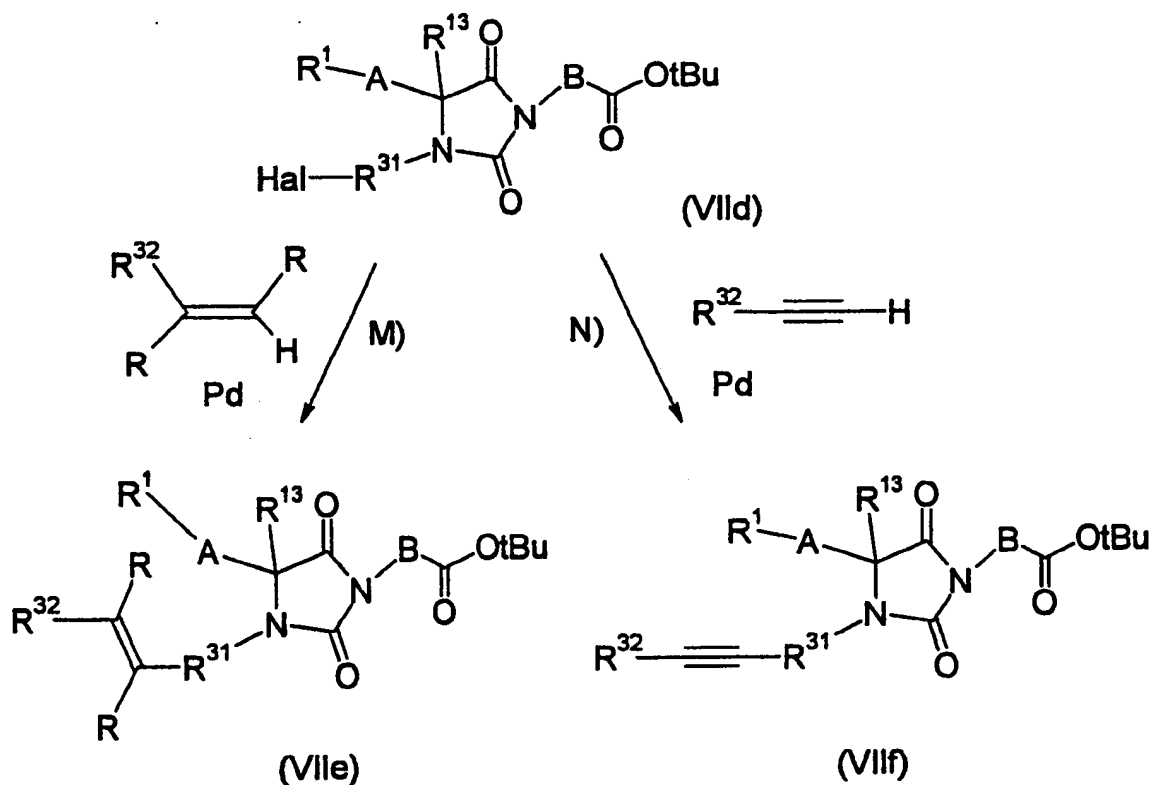


Sch ma 3 zeigt di Umwandlung ines halog n-substitui rt n Hydantoin der Formel VIId, d. h. ein r V rbindung der Form I VIIa mit $RG = \text{Halog n}$ (in der Formel VIId steht Hal für Halog n, insb sond re für Iod oder Brom). Verbindungen der Formel VIId wurden durch Alkylierung von Verbindungen der Formel VIa

- 5 beispielsweise mit 4-Iodbenzylbromid zu 3-(4-Iodbenzyl)-hydantoinen erhalten und wurden in einer Heck-Reaktion in Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Styrolen zu Verbindungen der Formel VIIe (Schritt M) oder mit Phenylacetylenen zu Verbindungen der Formel VIIf (Schritt N) umgesetzt (siehe R. F. Heck, Org. React. 1982, 27, S. 345).

10

Schema 3



In den in den Schritten L, M, N bzw. allgemein im Schritt G erhaltenen Verbindungen wurde dann wiederum die tert-Butylestergruppe mit

- 15 Trifluoressigsäure in die Carbonsäuregruppe überführt (Schritt H). Das in den

Schritten E oder H erhaltene Zwischenprodukt der Formel IIa wurde dann mit einer Aminoverbindung der Formel III gekuppelt, in der eine gegebenenfalls vorhandene Carbonsäuregruppe als tert-Butylester geschützt war, und schließlich nach Abspaltung der tert-Butylester-Schutzgruppe die Zielverbindung der Formel I erhalten (Schritt J; Schema 1). Die in die einzelnen Schritte eingesetzten Ausgangsverbindungen ergeben sich aus den Strukturen der einzelnen Beispiele.

In den einzelnen Syntheseschritten wurde nach den folgenden allgemeinen Verfahrensvorschriften gearbeitet.

10

Schritte A und B

Der α -Aminosäurealkylester (90 mmol) wurde in 200 ml DMF gelöst und mit 1 Equivalent des Isocyanatocarbonsäure-tert-butylesters versetzt. Das Gemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt (vollständiger Umsatz nach DC-Kontrolle).

15 Die Lösung des entstandenen Harnstoffes in DMF (Gesamtvolumen 230 ml) wurde ohne weitere Reinigung und Aufarbeitung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Zur Cyclisierung des Harnstoffs zum Hydantoin wurde ein Aliquot der Harnstofflösung auf 0 °C gekühlt und mit 1,2 Equivalenten (bezogen auf den Harnstoff) Natriumhydrid (als 55 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Das Gemisch wurde 15 min bei 0 °C und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. (vollständiger Umsatz nach DC-Kontrolle (Heptan/MTBE, 1/1)). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Heptan/MTBE, 6/4). Man erhielt das cyclisierte Hydantoin in einer Ausbeute von > 90%.

20

25

Schritt C

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel VIa kann das Ausgangs-Hydantoin in DMF gelöst werden und mit 1,2 Equivalenten Natriumhydrid (55 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt werden. Das Gemisch wird dann im allgemeinen 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,7 Equivalenten des

30

Bromcarbonsäure-*t*-butylester wird bei Raumtemperatur über Nacht weitergerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt.

5 Schritt D (Umsetzung mit 4-Chlormethylstilben)

- Zu dem im Schritt B erhaltenen Hydantoin wurden je 1,1 Äquivalente (bezogen auf das Hydantoin) 4-Chlormethylstilben und Natriumhydrid zugegeben und das Gemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser gequenchet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der
- 10 ölige Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Hexan/MTBE, 6/4). Neben einer Fraktion, die das reine 3-alkylierte Hydantoinderivat in einer Ausbeute von 50 - 60 % enthielt, wurden weitere
- 15 Fraktionen erhalten, die das Produkt in leicht verunreinigter Form enthielten.

Schritt F (Umsetzung mit 4-Cyanbenzylbromid)

- Das in Schritt B erhaltene alkylierte Hydantoin (14 mmol) wurde in 50 ml DMF gelöst und mit 1,2 Äquivalenten Cäsiumcarbonat und 1 Äquivalent 4-Cyanbenzylbromid
- 20 versetzt und die Mischung 16 - 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Wasser gequenchet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man
- 25 erhielt das 3-(4-Cyanobenzyl)-hydantoinderivat in einer Ausbeute von ca. 60 %.

Schritt K

- Das im Schritt F erhaltene 3-(4-Cyanobenzyl)-hydantoinderivat (ca. 14 mmol) wurde in 360 ml einer Mischung von Pyridin/Essigsäure/Wasser (2/1/1) gelöst, auf 0 °C
- 30 gekühlt und mit 25,1 g Natriumhypophosphit (Monohydrat) und 4,17 g feuchtem Raney-Nickel versetzt. Nach 6 h Rühren bei 60 °C wurden die Lösungsmittel im

- Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wurde mit 10%iger Citronensäurelösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen wurde das erhaltene 3-(4-Formylbenzyl)-hydantoinderivat ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

Schritt L

- Zu 1,16 g (4,8 mmol) Diethylbenzylphosphonat (in 20 ml DMF gelöst) wurden 150 mg (6,24 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Öl) gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2,0 g (4,8 mmol) des in Schritt K erhaltenen 3-(4-Formylbenzyl)-hydantoinderivats zugegeben und die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der ölige Rückstand über Kieselgel chromatographiert (n-Heptan/Essigester, 6/1). Die die Zielverbindung enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt ca. 60% des gewünschten Stilbens.

20 Schritt F (Umsetzung mit 4-Iodbenzylbromid)

- Das in Schritt B erhaltene alkylierte Hydantoin (14 mmol) wurde in 50 ml DMF gelöst, mit je 1,1 Äquivalenten Phosphazen P-1 als Base und 4-Iodbenzylbromid versetzt und die Mischung 2 - 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Wasser gequenchet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Hexan/MTBE, 6/4). Man erhielt das reine 3-(4-Iodbenzyl)-hydantoinderivat in einer Ausbeute von ca. 60 %.

Schritt M

- Das in Schritt F erhaltene 3-(4-Iodobenzyl)-hydantinderivat (7 mmol) wurde in 30 ml DMF gelöst und mit 2 Äquivalenten des Styrols der Formel $R^{32}-CR=CHR$ und Palladium(II)acetat/Triphenylphosphin versetzt. Das Gemisch wurde 14 h auf 90 °C erhitzt (vollständiger Umsatz nach DC-Kontrolle (Ethylacetat/Petrolether, 1/4)). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether, 1/4). Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von ca. 80 %.

10 Schritt N

- Das 3-(4-Iodobenzyl)-hydantinderivat (7 mmol) wurde in 30 ml DMF gelöst und mit 2 Äquivalenten des Phenylacetyls der Formel $R^{32}-C\equiv CH$ und Palladium(II)acetat/Triphenylphosphin versetzt. Das Gemisch wurde 14 h auf 90 °C erhitzt (vollständiger Umsatz nach DC-Kontrolle (Ethylacetat/Petrolether, 1/4)). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether, 1/4). Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von ca. 80 %.

Schritte E und H

- Der in den Schritten D, L, M oder N erhaltene tert-Butylester wurde zur Überführung in die Carbonsäure 1 h bei Raumtemperatur in Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1; ca. 20 ml/mmol) geschüttelt. Die Trifluoressigsäure wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand gefriergetrocknet. Man erhielt die Carbonsäure in quantitativer Ausbeute.

25

Schritt J

- Die in Schritt E oder H erhaltene Carbonsäure (ca. 2 mmol) wurde in 10 ml DMF gelöst und mit 1 Äquivalent der zu kuppelnden Aminoverbindung, in der eine Carbonsäuregruppe als tert-Butylester vorlag, und 1 Äquivalent HOBt versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt, mit 1 Äquivalent DCC versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt (vollständiger Umsatz

nach DC-Kontrolle (Dichlormethan/Methanol, 20/1)). Das Gemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 20/1) ergab das Kupplungsprodukt in einer Ausbeute von > 80 %. Zur Spaltung der tert-Butylester-Schutzgruppe wurde das Kupplungsprodukt in Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1; ca. 20 ml/mmol) gelöst und 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde, teilweise nach Zusatz von Essigsäure/Wasser, gefriergetrocknet oder durch Chromatographie gereinigt. Man erhielt die unten in den einzelnen Beispielen bezeichnete Säure in quantitativer Ausbeute.

Anstatt mit Aminoverbindungen in Lösung können die in Schritt E oder H erhaltenen Carbonsäuren auch mit harzgebundenen Aminoverbindungen gekuppelt werden, die auch am Harz aufgebaut werden können. Soll als Aminoverbindung eine Aminocarbonsäure in die Kupplung eingesetzt werden, wird zur Anknüpfung der Aminocarbonsäure oder des C-terminalen Bausteins einer Aminoverbindung, die am Harz aufgebaut werden soll, an den polymeren Träger das Harz (Wang, Polystyrol, Bachem) mit 2 Äquivalenten der Fmoc-geschützten Aminocarbonsäure, 2 Äquivalenten HOBt und 2 Äquivalenten TOTU versetzt. Zu dem Gemisch werden 2 Äquivalente Diisopropylethylamin, gelöst in DMF (10 ml/g Träger), gegeben. Das Gemisch wird 12 h bei 40 °C geschüttelt. Anschließend wird zu dem Gemisch 1 Äquivalent Acetanhydrid und 1 Äquivalent Diisopropylethylamin gegeben und weitere 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wird durch Filtration entfernt, der Rückstand wird jeweils 5 mal mit DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen. Die Beladung des Harzes wird an einer Probe durch Fmoc-Abspaltung nach Standardmethoden der Peptidsynthese bestimmt (die Beladung beträgt je nach eingesetzter Aminosäure im allgemeinen 0,3 bis 0,6 mmol/g Harz). Zur Abspaltung der Fmoc-Gruppe wird das Harz dann in einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF suspendiert (10 ml Lösung/g Harz) und für 20 min geschüttelt. Die Lösung wird abfiltriert und der Vorgang wird wiederholt. Danach wird das Harz mehrfach mit DMF und Dichlormethan gewaschen. Die

- harzgebundene Aminosäure (100 mg Harz) wird mit 2 Äquivalenten der zu kuppelnden Carbonsäure, 2 Äquivalenten HOBt und 2 Äquivalenten TOTU versetzt. Zu dem Gemisch werden 2 Äquivalente Diisopropylethylamin, gelöst in 2 ml DMF, gegeben. Das Gemisch wird 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird filtriert und danach jeweils 5 mal mit DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen. Zur Abspaltung des Kupplungsprodukts vom Träger wird das gereinigte Harz mit 1 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1) versetzt und 1 h geschüttelt. Die Abspaltungslösung wird eingeeengt, der Rückstand zur Reinigung mit Essigester über eine mit Kieselgel gefüllte Kartusche filtriert und das Lösungsmittel entfernt.
- 10 Wurden Verbindungen nach dieser Vorgehensweise hergestellt, so ist unten angegeben, daß an Harz gebundene Aminoverbindungen eingesetzt wurden.

- Allgemeines Verfahren zur Herstellung von im Schritt J eingesetzten 3-substituierten
- 15 3-Amino-propionsäure-tert-butylestern

- Die entsprechende 3-substituierte Acrylsäure (0,1 mol) wurde mit 1,1 Äquivalenten Oxalylchlorid in 100 ml Dichlormethan gelöst. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml tert-Butanol aufgenommen und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
- 20 im Vakuum entfernt. Man erhielt den 3-substituierten Acrylsäure-tert-butylester in einer Ausbeute von > 80 %.

- Zur Einführung der Aminogruppe wurden zu einer Lösung von (R)-(+)-N-Benzyl-N-(1-phenyl-ethyl)-amin (60 mmol) in 100 ml THF bei -70 °C über den Zeitraum von 1
- 30 h 0,95 Äquivalente n-Butyllithium (in n-Hexan) zugetropft. Das Gemisch wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt, dann wurde eine Lösung des 3-substituierten

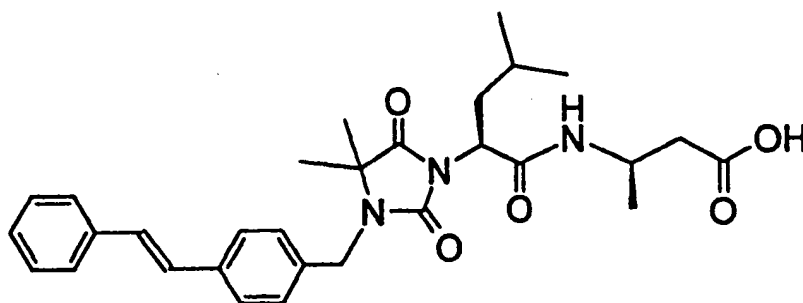
Acrylsäure-tert-butylesters (0,9 Equivalente) in 75 ml THF über den Zeitraum von 1 h zugetropft. Das Gemisch wurde 2 h bei -70 °C gerührt. Nach Entfernen der Kühlung wurden 115 ml 5 %ige Citronensäurelösung zugetropft. Die Lösung wurde 1 h gerührt, mit Essigester versetzt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Heptan/Essigester, 9/1). Man erhielt den 3-substituierten 3-(N-Benzyl-N-(1-phenylethyl)-amino)-propionsäure-tert-butylester in einer Ausbeute von ca. 50 % als gelbes Öl. Zur Abspaltung der Benzylgruppe und der Phenylethylgruppe wurde die Substanz (ca. 30 mmol) in 200 ml eines Gemisches aus Essigester/Essigsäure (4/1) gelöst und mit 1,5 g Pd(OH)₂ versetzt. Unter einer Wasserstoffatmosphäre wurde 8 h bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wurde in Ether/Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingedunstet. Man erhielt den 3-substituierten 3-Amino-propionsäure-tert-butylester als dünnflüssiges, leichtflüchtiges Öl in einer Ausbeute von > 50 %.

20

Beispiel 1

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-methyl-propionsäure

25



30

Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritt A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt D wurde (S)-2-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-essigsäure-tert-butylester mit 4-Chlormethylstilben alkyliert. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-methyl-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

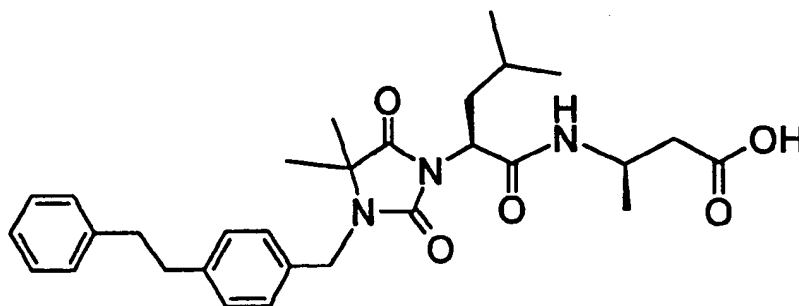
Ausbeute: 170 mg

ES(+)-MS: 520,4 (M+H)

Beispiel 2

- 10 (R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(2-phenyl-ethyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-methyl-propionsäure

15



Die Verbindung wurde durch katalytische Hydrierung der im Beispiel 1 erhaltenen Styrylverbindung hergestellt (Pd/C, 1 bar Wasserstoffüberdruck, Methanol, Raumtemperatur).

Ausbeute: 102 mg

ES(+)-MS: 522,4 (M+H)

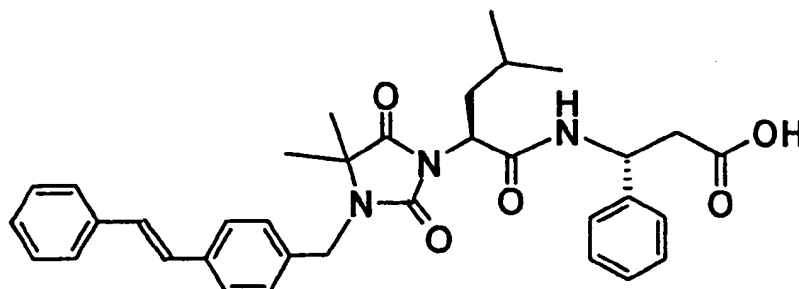
25 Beispiel 3

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

30

87

5



Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

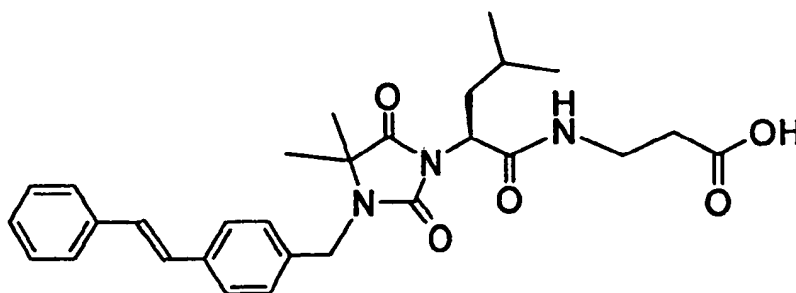
Ausbeute: 130 mg

ES(+)-MS: 582,6 (M+H)

Beispiel 4

- 15 3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-propionsäure

20



Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung β -Alanin-tert-butylester eingesetzt.

Ausbeute: 102 mg

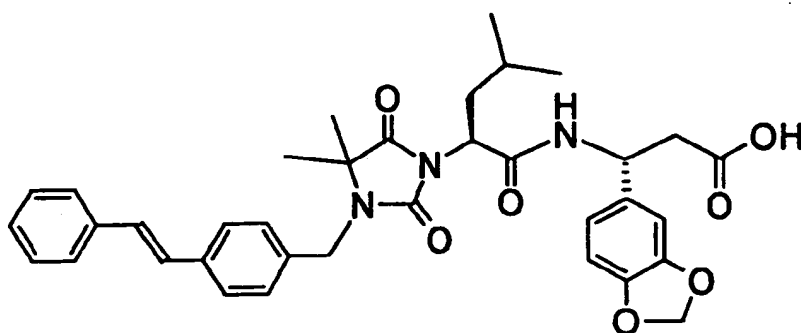
ES(+)-MS: 506,5 (M+H)

30 Beispiel 5

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-

m thylpropyl)-acetylamino)-3-(3,4-m thylendioxyphenyl)-propionsäure

5



Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B,
 10 D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

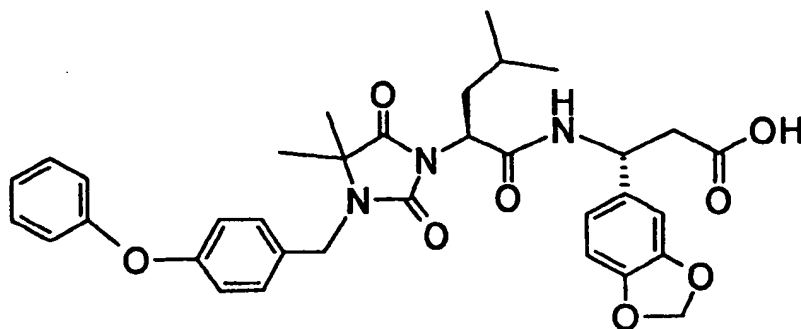
Ausbeute: 320 mg

ES(+)-MS: 626,2 (M+H)

15 Beispiel 6

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-phenoxybenzyl)-imidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionsäure

20



25

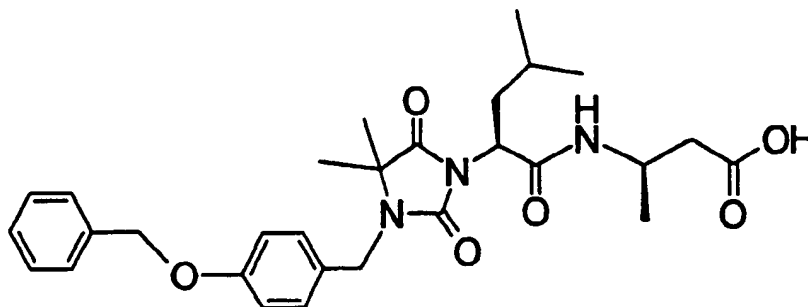
Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B,
 D, E und J, hergestellt. Im Schritt D wurde (S)-2-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-essigsäure-tert-butylester mit 4-Phenoxybenzylbromid alkylert. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-
 30 Amino-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.
 Ausbeute: 205 mg

ES(+)-MS: 616,3 (M+H)

Beispiel 7

(R)-3-((S)-2-(3-(4-Benzyloxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetilamino)-3-methyl-propionsäure

10



15

Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J hergestellt. Im Schritt D wurde (S)-2-(4,4-Dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-essigsäure-tert-butylester mit 4-Benzyloxybenzylbromid alkyliert. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-methyl-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

Ausbeute: 11,5 mg

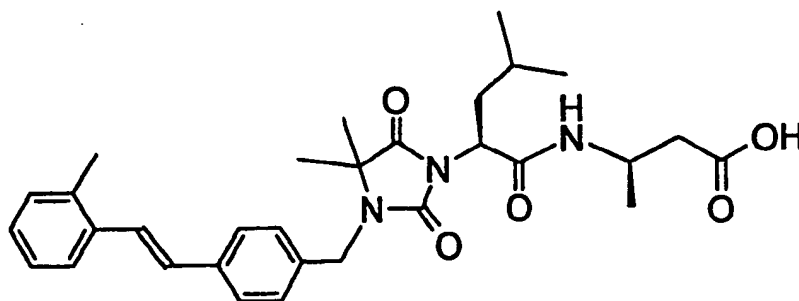
ES(+)-MS: 524,4 (M+H)

20

Beispiel 8

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(2-(2-methylphenyl)-vinyl)-benzyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetilamino)-3-methyl-propionsäure

25



30

Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritt A, B, F

(Umsetzung mit 4-Cyanbenzylbromid), K, L, H und J hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-methyl-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

Ausbeute : 260 mg

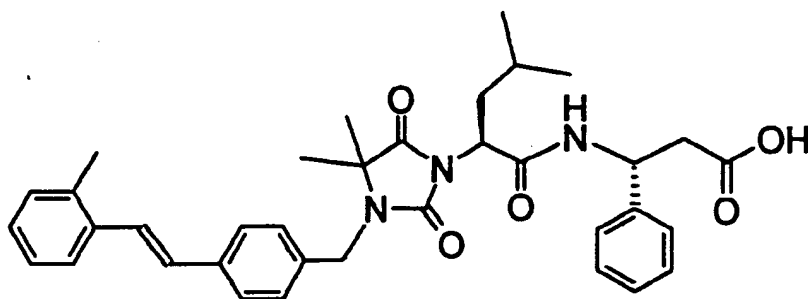
ES(+)-MS: 534,4 (M+H)

5

Beispiel 9

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(2-(2-methylphenyl)-vinyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

10



15

Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, F (Umsetzung mit 4-Cyanbenzylbromid), K, L, H und J hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

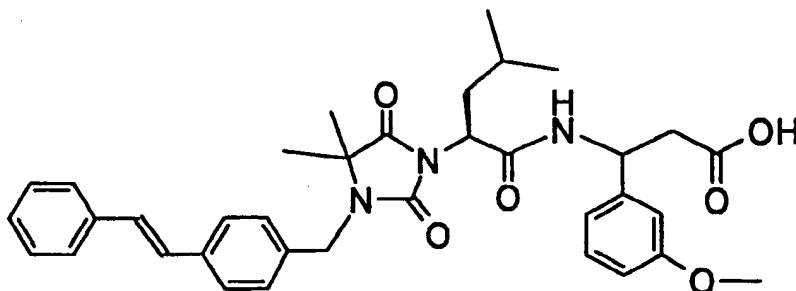
Ausbeute: 85 mg

20 ES(+)-MS: 596,4 (M+H)

Beispiel 10

3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-propionsäure

25



30

Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritt A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz gebundene 3-Amino-3-(3-methoxyphenyl)-propionsäure eingesetzt.

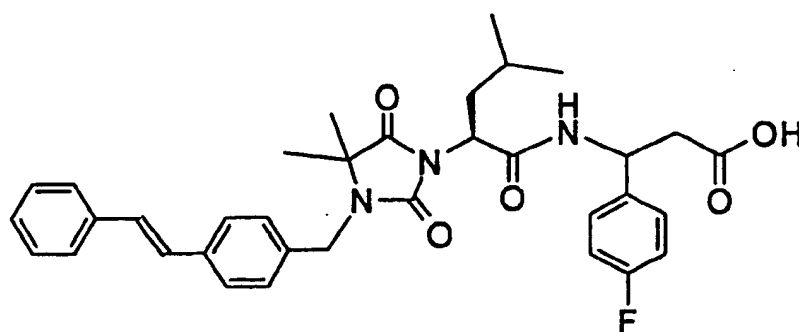
Ausbeute: 2,9 mg

5 ES(+)-MS: 612,7 (M+H)

Beispiel 11

3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetyl-amino)-3-(4-fluorphenyl)-propionsäure

10



15

Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz gebundene 3-Amino-3-(4-fluorphenyl)-propionsäure eingesetzt.

20

Ausbeute: 4,1 mg

ES(+)-MS: 600,7 (M+H)

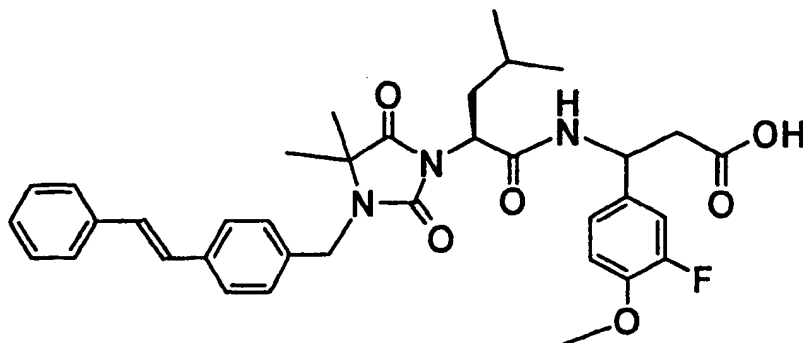
Beispiel 12

25 3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetyl-amino)-3-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-propionsäure

30

92

5



- Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B,
 10 D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz
 gebundene 3-Amino-3-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-propionsäure eingesetzt.

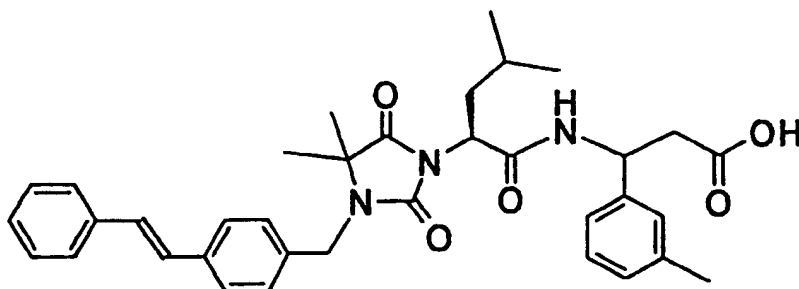
Ausbeute: 2,3 mg

ES(+)-MS: 630,7 (M+H)

15 Beispiel 13

3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-
 methylpropyl)-acetyl-amino)-3-(3-methylphenyl)-propionsäure

20



- 25 Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B,
 D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz
 gebundene 3-Amino-3-(3-methylphenyl)-propionsäure eingesetzt.

Ausbeute: 5,0 mg

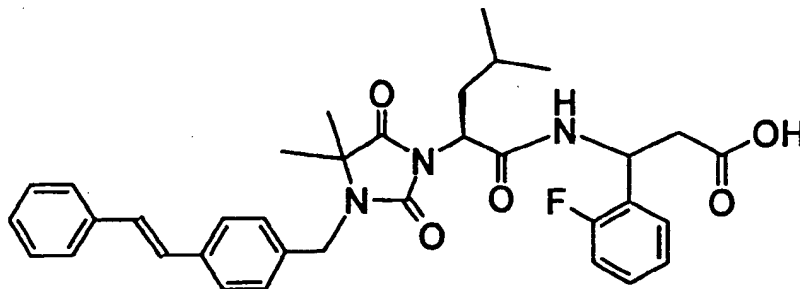
ES(+)-MS: 596,7 (M+H)

30

B ispiel 14

3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-(2-fluorophenyl)-propionsäure

5



- 10 Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz gebundene 3-Amino-3-(2-fluorophenyl)-propionsäure eingesetzt.

Ausbeute: 4,9 mg

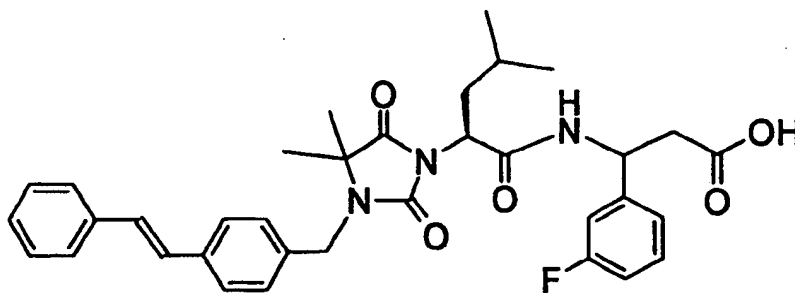
ES(+)-MS: 600,7 (M+H)

15

Beispiel 15

3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)-propionsäure

20



25

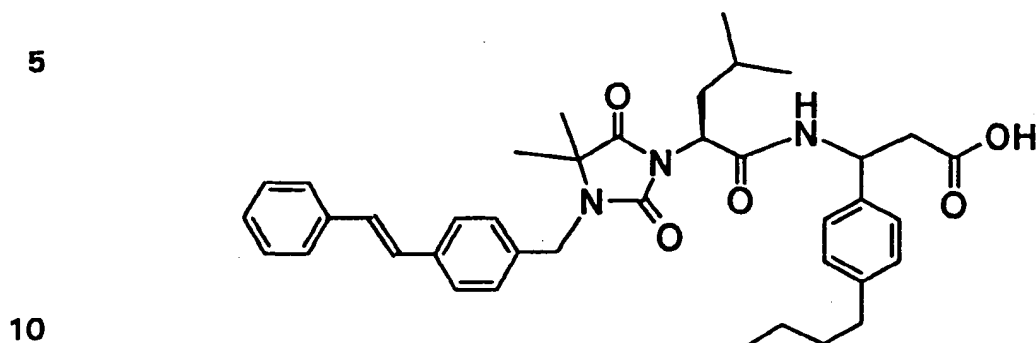
Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz gebundene 3-Amino-(3-fluorophenyl)-propionsäure eingesetzt.

Ausbeute: 4,2 mg

- 30 ES(+)-MS: 600,7 (M+H)

Beispiel 16

3-(4-Butylphenyl)-3-((S)-2-(4,4-dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetamino)-propionsäure

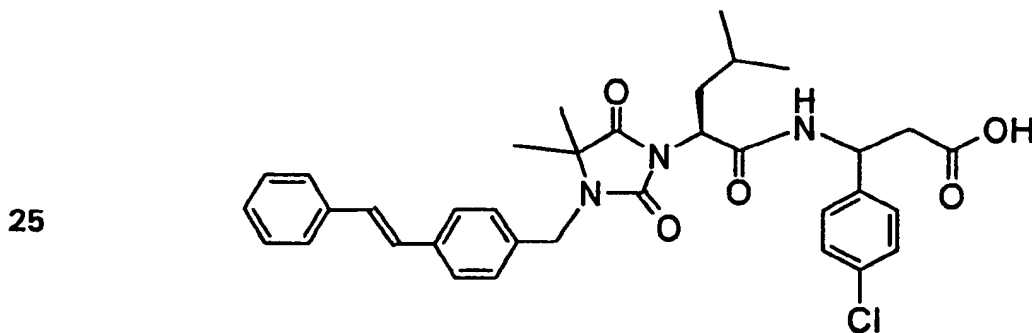


Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz gebundene 3-Amino-3-(4-butyphenyl)-propionsäure eingesetzt.

15 Ausbeute: 8,5 mg
ES(+)-MS: 638,7 (M+H)

Beispiel 17

3-(4-Chlorphenyl)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-styryl-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-
20 yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamino)-propionsäure



Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, 30 D, E und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung an Wang-Harz g bundene 3-Amino-3-(4-chlorphenyl)-propionsäure eingesetzt.

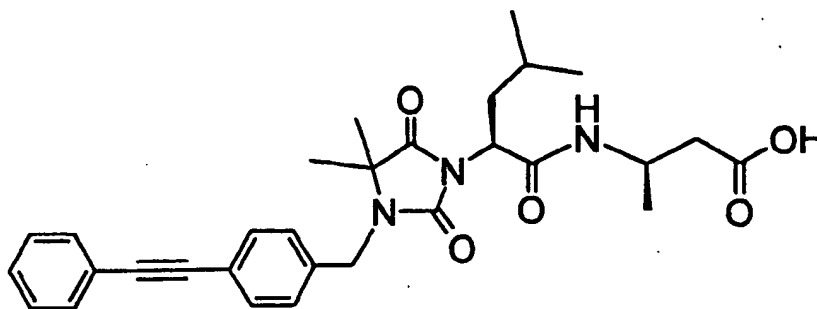
Ausbeute : 7,9 mg

ES(+)-MS: 617,7 (M+H)

Beispiel 18

- 5 (R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(2-phenylethynyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamin)-3-methyl-propionsäure

10



- 15 Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritte A, B, F (Umsetzung mit 4-Iodobenzylbromid), N (Umsetzung mit Phenylacetylen), H und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-methyl-propionsäure-tert-butylester eingesetzt.

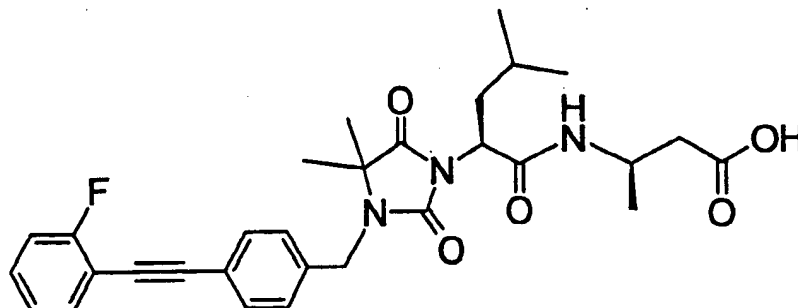
Ausbeute: 15 mg

20

Beispiel 19

- (R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(2-(2-fluorphenyl)ethynyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-acetylamin)-3-methyl-propionsäure

25



30

- Die Verbindung wurde nach den allgemeinen Herstellungsverfahren, Schritt A, B, F

(Umsetzung mit 4-Iodbenzylbromid), N (Umsetzung mit 2-Fluorphenyl-acetyl n), H und J, hergestellt. Im Schritt J wurde als Aminoverbindung (R)-3-Amino-3-methylpropionsäure-tert-butyl ester eingesetzt.

Ausbeute: 20 mg

5

Untersuchung der biologischen Aktivität

- Als Testmethode für die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I auf die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 wird ein Assay verwendet, der für diese
- 10 Interaktion spezifisch ist. Die zellulären Bindungspartner, d. h. die VLA-4-Integrine, werden in ihrer natürlichen Form als Oberflächenmoleküle auf humanen U937-Zellen (ATCC CRL 1593), die zur Gruppe der Leukozyten gehören, angeboten. Als spezifische Bindungspartner werden gentechnisch hergestellte rekombinante lösliche Fusionsproteine, bestehend aus der extrazytoplasmatischen Domäne von
- 15 humanen VCAM-1 und der konstanten Region eines humanen Immunglobulins der Subklasse IgG1, verwendet.

Testmethode

- 20 Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen (ATCC CRL 1593) an hVCAM-1(1-3)-IgG
1. Herstellung von humanem VCAM-1(1-3)-IgG und humanem CD4-IgG
- 25 Eingesetzt wurde ein genetisches Konstrukt zur Expression der extrazellulären Domäne des humanen VCAM-1, verbunden mit der genetischen Sequenz der schweren Kette des humanen Immunglobulins IgG1 (Hinge, CH2 und CH3 Regionen) (von Dr. Brian Seed, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; vgl. Damle und Aruffo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403-6407). Das lösliche
- 30 Fusionsprotein hVCAM-1(1-3)-IgG enthielt die drei aminoterminalen extrazellulären Immunglobulin-ähnlichen Domänen des humanen VCAM-1 (Damle und Aruffo, Proc.

Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403-6407). CD4-IgG (Zettlmeissl et al., DNA and Cell Biology 1990, 9, 347) dient als Fusionsprotein für negative Kontrollen. Die rekombinanten Proteine wurden als lösliche Proteine nach DEAE/Dextran-vermittelter DNA-Transfektion in COS-Zellen (ATCC CRL1651) gemäß

- 5 Standardprozeduren exprimiert (Ausubel et al., Current protocols in molecular biology, John Wiley & Sons, Inc., 1994).

2. Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen an hVCAM-1(1-3)-IgG

- 10 2.1 96 well-Mikrotiterplatten (Nunc Maxisorb) wurden mit 100 µl/well einer Ziege-anti-human-IgG-Antikörperlösung (10 µg/ml in 50 mM Tris, pH 9,5) 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen der Antikörperlösung wurde einmal mit PBS gewaschen.

- 15 2.2 150 µl/well eines Blockierungspuffers (1 % BSA in PBS) wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Nach Entfernen des Blockierungspuffers wurde einmal mit PBS gewaschen.

- 20 2.3 100 µl pro well eines Zellkulturüberstandes von transfizierten COS-Zellen wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Die COS-Zellen waren mit einem Plasmid transfiziert, welches für die drei N-terminalen Immunglobulin-ähnlichen Domänen des VCAM-1, gekoppelt an den Fc-Teil von humanem IgG₁ (hVCAM-1(1-3)-IgG), codiert. Der Gehalt an hVCAM-1(1-3)-IgG betrug ca. 0,5 - 1 µg/ml. Nach Entfernen des Kulturüberstandes wurde einmal mit
25 PBS gewaschen.

- 2.4 Die Platten wurden mit 100 µl/well Fc-Rezeptor-Blockpuffer (1 mg/ml γ-Globulin, 100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach
30 Entfernen des Fc-Rezeptor-Blockpuffers wurde einmal mit PBS gewaschen.

2.5 20 µl Bindungspuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) wurden vorgelegt, die zu testenden Substanz n in 10 µl Bindungspuffer zugegeben und für 20 Minuten inkubiert. Als Kontrollen dienten Antikörper gegen VCAM-1 (BBT, Nr. BBA6) und gegen VLA-4 (Immunotech, Nr. 0764).

2.6 U937-Zellen wurden 20 Minuten in Fc-Rezeptor-Blockpuffer inkubiert und anschließend in einer Konzentration von 1×10^6 /ml und in einer Menge von 100 µl pro well zupipettiert (Endvolumen 125 µl/well).

10

2.7 Die Platten wurden in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂ in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht und ausgeschlagen. Der Vorgang wurde wiederholt.

15 2.8 Anschließend wurden 50 µl/well einer Färbelösung (16,7 µg/ml Hoechst Farbstoff 33258, 4 % Formaldehyd, 0,5 % Triton-X-100 in PBS) 15 Minuten auf den Platten inkubiert.

2.9 Die Platten wurden ausgeschlagen und in einem 45°-Winkel in Stop-Puffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂ in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht. Der Vorgang wurde wiederholt. Anschließend wurden die Platten mit der enthaltenen Flüssigkeit (Stop-Puffer) in einem Cytofluorimeter (Millipore) gemessen (Sensitivität: 5, Filter: Anregungswellenlänge: 360 nm, Emissionswellenlänge: 460 nm).

25

Die Intensität des von den angefärbten U937-Zellen emittierten Lichts ist ein Maß für die Zahl der an der Platte verbliebenen, an das hVCAM-1(1-3)-IgG adhärennten U937-Zellen und somit ein Maß für die Fähigkeit der zugesetzten Testsubstanz, diese Adhäsion zu hemmen. Aus der Hemmung der Adhäsion bei verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz wurde die Konzentration IC₅₀ berechnet, die zu einer Hemmung der Adhäsion um 50 % führt.

30

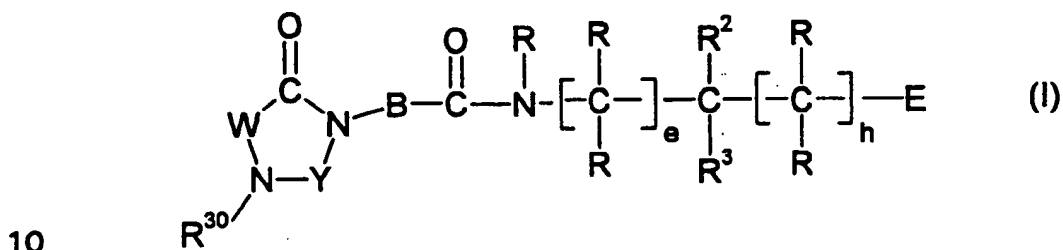
Es wurden die folgenden Testergebnisse erhalten:

Verbindung des Beispiels		U937/VCAM-1 Zelladhäsionstest IC ₅₀ (µM)
5	1	3,2
	2	118,2
	3	0,56
	4	27,8
10	5	0,15
	6	16,4
	7	2,9
	8	2,0
	9	0,18
15	10	24,5
	11	18,0
	12	17,5
	13	64,6
	14	15,3
20	15	61,5
	16	34,9
	17	36,6
25		

Pat ntansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5

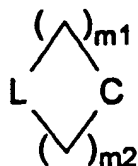


worin

W für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $R^1-A-C(R^{13})$, $R^1-A-C(R^{13})=C$,



steht, wobei die Ringsysteme



ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten können, gesättigt oder einfach oder mehrfach ungesättigt sein können und durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{13} und/oder durch ein oder zwei doppelt gebundene Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome substituiert sein können, und wobei L für $C(R^{13})$ oder N steht und wobei m_1 und m_2 unabhängig voneinander für eine der Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5 und 6 stehen, die Summe $m_1 + m_2$ aber für eine der Zahlen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht;

- Y für eine Carbonylgruppe, Thiocarbonylgruppe oder Methylgruppe steht;
- A für eine direkte Bindung, in der der zweiwertigen Rest (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl- (C_1-C_6) -alkyl, Phenyl- (C_2-C_6) -alkenyl oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in den Resten Phenylalkyl und Phenylalkenyl der Rest R^1 an die Phenylgruppe gebunden ist;
- 5 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, Phenyl, Phenyl- (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_3) -Alkyl-phenyl und (C_1-C_3) -Alkyl-phenyl- (C_1-C_3) -alkyl steht, wobei der (C_1-C_6) -Alkyl-Rest und der (C_2-C_6) -Alkenyl-Rest unsubstituiert sind oder substituiert sind durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl;
- 10 E für Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $R^8OS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$, R^6CO , R^7CO oder $R^{10}CO$ steht;
- R für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können;
- 25 R^1 für Wasserstoff, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $R^{21}-((C_6-C_{14})-Aryl)$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(R^{21}-((C_6-C_{14})-Aryl))-(C_1-C_8)$ -alkyl, den Rest
- 30

- Het-, Het-(C₁-C₈)-alkyl, für inen der R ste X-NH-C(=NH)-R²⁰-, X¹-NH-R²⁰-, R²¹O-R²⁰-, R²¹N(R²¹)-R²⁰-, R²¹C(O)-, R²¹O-C(O)-, R²²N(R²¹)-C(O)-, R²²C(O)-N(R²¹)-, R²¹O-N=, O= und S=, oder (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,
- 5 steht;
- X für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₀)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch
- 10 substituiert sein kann, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino steht;
- X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im
- 15 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht;
- R³ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls
- 20 substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, COOR²¹, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;
- 25 R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder mehrfach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₀)-alkyl)-aminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch
- 30 substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;

- R⁵** für gegeben enfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegeben enfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder in n Rest ein s gegeben enfalls substituiert n monocyclisch n oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;
- R⁶** für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure, Iminosäure, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure, die im Arylrest auch substituiert sein kann, oder den Rest eines Dipeptids, Tripeptids oder Tetrapeptids steht, sowie für deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können und wobei die Stickstoffatome in den Amidbindungen in der Gruppe R⁶-CO einen Rest R als Substituenten tragen können;
- R⁷** für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 10-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h, HCO, R^hCO, R^hO-CO, HO-CO-(C₁-C₄)-Alkyl und R^hO-CO-(C₁-C₄)-Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;
- R⁸** für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, steht, wobei die Reste R⁸ unabhängig voneinander sind;
- R⁹** für Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₀)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-

- Arylamino-carbonyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, g gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht;
- 5 R¹⁰ für Hydroxy, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy, im Arylrest gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₀)-alkyl)-amino steht;
- 10 R¹¹ für Wasserstoff, R^{12a}, R^{12a}-CO, H-CO, R^{12a}-O-CO, R^{12b}-CO, R^{12b}-CS, R^{12a}-S(O)₂ oder R^{12b}-S(O)₂ steht;
- R^{12a} für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl oder den Rest R¹⁵ steht;
- 15 R^{12b} für Amino, Di-((C₁-C₁₀)-alkyl)-amino oder R^{12a}-NH steht;
- R¹³ für Wasserstoff, gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenfalls einfach oder mehrfach durch Fluor substituiert sein kann, steht;
- 20 R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₆)-alkyl oder für R¹⁶ steht;
- R¹⁶ für einen Rest eines 6-gliedrigen bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch
- 25 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R²⁰ für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₈)-Alkylenrest steht;
- R²¹ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C₁-C₈)-alkyl
- 30 steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert s in

- können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten unabhängig voneinander sind und gleich oder verschieden sein können;
- R^{22} für R^{21} -, $R^{21}O$ -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{21}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - oder $R^{21}C(O)-N(R^{21})$ - steht;
- 5 R^{30} für einen der Reste $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ -, $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ -, $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ -, $R^{32}-O-R^{31}$ - und $R^{32}-S-R^{31}$ - steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R^{31} für den zweiwertigen Rest $-R^{33}-R^{34}-R^{35}-R^{36}-$ steht, wobei R^{38} an das
- 10 Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- R^{32} für Wasserstoff, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls
- 15 substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 8 Fluoratome substituiert sein kann, steht;
- R^{33} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_8) -Alkylenrest steht;
- 20 R^{34} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_3-C_{12}) -Cycloalkylen, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkylen, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen steht;
- R^{35} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_8) -Alkylenrest steht;
- R^{36} für eine direkte Bindung, die Gruppe $-CO-$ oder die Gruppe $-S(O)_n-$ steht;
- 25 Het für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 4-gliedrigen bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- 30 e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;

n für 1 oder 2 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

5 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

W für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $R^1-A-C(R^{13})$, $R^1-A-C(R^{13})=C$,



steht, wobei die Ringsysteme



20 ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O enthalten können, gesättigt oder einfach ungesättigt sein können und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{13} und/oder durch ein oder zwei doppelt gebundene Sauerstoffatome substituiert sein können, und wobei L für $C(R^{13})$ oder N steht und wobei m_1 und m_2 unabhängig voneinander für eine der Zahlen 0, 1, 2, 3, 4 und 5 stehen, die Summe $m_1 + m_2$ aber für eine der Zahlen 3, 4 und 5 steht;

25 Y für eine Carbonylgruppe oder Thiocarbonylgruppe steht;

A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C_1-C_6) -Alkylen, (C_3-C_7) -Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_6) -alkyl, Phenylen- (C_2-C_6) -alkenyl oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatom enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei i in

30

den Resten Phenyl nalkyl und Phenyl nalkenyl der Rest R^1 an die Phenyl ngruppe gebunden ist;

- B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest steht, wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder substituiert sind
- 5 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls
- 10 substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl;
- E für Tetrazolyl, R^6CO , R^7CO oder $R^{10}CO$ steht;
- R für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes
- 15 Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können;
- R^1 für Wasserstoff, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, im
- 20 Arylrest gegebenenfalls substituiertes $R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl})$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl}))-(C_1-C_6)$ -alkyl, den Rest Het-, Het- (C_1-C_6) -alkyl, für einen der Reste $X-NH-C(=NH)-R^{20}$, X^1-NH-R^{20} , $R^{21}O-R^{20}$, $R^{22}C(O)-N(R^{21})$, $R^{22}N(R^{21})-C(O)-$, $R^{21}O-N=$, $O=$ und $S=$, oder (C_1-C_{10}) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert
- 25 sein kann, steht;
- X für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_{10}) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch
- 30 substituiert sein kann, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino steht;

- X¹** ine der Bedeutung n von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig von inander die Bedeutungen von X haben;
- R²** für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;
- 5 R³** für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;
- 10 R⁴** für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder mehrfach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₀)-alkyl)-aminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;
- 15 R⁵** für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
- 20 Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;**
- 25 R⁶** für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure, Iminosäure, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure, die im Arylrest auch substituiert sein kann, oder den Rest
- 30 eines Dipeptids, Tripeptids oder Tetrapeptids steht, sowie für deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie üblich**

Schutzgruppen g geschützt sein können und wobei die Stickstoffatome in der Amidbindung n in der Gruppe R^6 -CO in den Rest R als Substituenten tragen können;

- 5 R^7 für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 10-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome
- 10 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO, R^h CO, R^h O-CO, HO-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl und R^h O-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl steht;
- 15 R^{10} für Hydroxy, (C_1 - C_{10})-Alkoxy, (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryloxy, (C_1 - C_8)-Alkylcarbonyloxy-(C_1 - C_6)-alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Arylcarbonyloxy-(C_1 - C_6)-alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-((C_1 - C_{10})-alkyl)-amino steht;
- 20 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO, R^{12b} -CS oder R^{12a} -S(O)₂ steht;
- R^{12a} für (C_1 - C_{10})-Alkyl, (C_2 - C_8)-Alkenyl, (C_2 - C_8)-Alkynyl, (C_5 - C_{10})-Cycloalkyl, (C_5 - C_{10})-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl,
- 25 gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C_1 - C_8)-alkyl oder den Rest R^{15} steht;
- R^{12b} für Amino, Di-((C_1 - C_{10})-alkyl)-amino oder R^{12a} -NH steht;
- R^{13} für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl steht;
- R^{15} für R^{16} -(C_1 - C_6)-alkyl oder für R^{16} steht;
- 30 R^{16} für einen Rest eines 6-gliedrigen bis 14-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der

auch in, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

- 5 R^{20} für eine direkte Bindung oder (C₁-C₄)-Alkylen steht;
- R^{21} für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₅-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₅-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C₁-C₆)-alkyl steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 10 R^{22} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{21}O-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{30} für einen der Reste $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ -, $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ -, $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ -,
- 15 $R^{32}-O-R^{31}$ - und $R^{32}-S-R^{31}$ - steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R^{31} für den zweiwertigen Rest $-R^{33}-R^{34}-R^{35}-R^{36}$ - steht, wobei R^{36} an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- 20 R^{32} für Wasserstoff, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes
- 25 Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 8 Fluoratome substituiert sein kann, steht;
- R^{33} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C₁-C₈)-Alkylenrest steht;
- R^{34} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₅-C₁₀)-Cycloalkylen, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylen und
- 30 gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen steht;

R^{35} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1 - C_8)-Alkylrest steht;

R^{36} für eine direkte Bindung, die Gruppe $-CO-$ oder die Gruppe $-S(O)_n-$ steht;

H für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1, 2, 3

5 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;

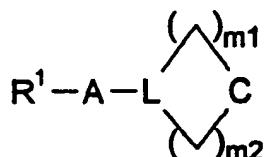
e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;

10 n für 1 oder 2 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

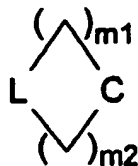
3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin

15 W für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $R^1-A-C(R^{13})$ und



20

steht, wobei die Ringsysteme



25

ein oder zwei gleiche oder verschiedenen Heteroatome aus der Reihe N und O enthalten können, gesättigt oder einfach ungesättigt sein können und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{13} und/oder durch ein oder

30 zwei doppelt gebundene Sauerstoffatome substituiert sein können, und wobei L für $C(R^{13})$ oder N steht und wobei m_1 und m_2 unabhängig voneinander für

- ein der Zahlen 0, 1, 2, 3 und 4 stehen, die Summe $m_1 + m_2$ aber für eine der Zahlen 3 und 4 steht;
- Y für eine Carbonylgruppe oder Thiocarbonylgruppe steht;
- 5 A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C_1-C_6) -Alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocycl, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in dem Rest
- 10 Phenylalkyl der Rest R^1 an die Phenylgruppe gebunden ist;
- B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest steht, wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder substituiert sind durch einen oder zwei gleich oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest
- 15 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl;
- E für Tetrazolyl oder $R^{10}CO$ steht;
- 20 R für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können;
- R^1 für Wasserstoff, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $R^{21}-((C_6-C_{10})-Aryl)$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(R^{21}-((C_6-C_{10})-Aryl))-(C_1-C_6)$ -alkyl,
- 25 den Rest Het-, Het- (C_1-C_6) -alkyl, für einen der Reste $X-NH-C(=NH)-R^{20}$ -, X^1-NH-R^{20} -, $R^{22}N(R^{21})-C(O)-$, $O=$ und $S=$, oder (C_1-C_{10}) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, steht;
- X für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl,
- 30 (C_1-C_8) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -

- Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino steht;
- X¹** eine der Bedeutungen von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- 5 R²** für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;
- R³** für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-
- 10 (C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;**
- R⁴** für (C₁-C₈)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder zweifach
- 15 substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;**
- 20 R⁵** für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
- 25 Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;**
- R⁶** für den Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure, Iminosäure, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure, die im Arylrest auch substituiert sein kann, oder den Rest
- 30 eines Dipeptids oder Tripeptids steht, sowie für deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen**

- g schützt s in könn n und wobei di Stickstoffatom in den Amidbindungen in der Grupp R^6 -CO inen Rest R als Substituenten trag n könn n;
- R^7 für den R st ines über in Stickstoffatom gebund nen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus steht, der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO , R^hCO , R^hO-CO , $HO-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl und $R^hO-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl steht;
- R^{10} für Hydroxy, (C_1-C_8) -Alkoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryloxy, (C_1-C_8) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_4) -alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylcarbonyloxy- (C_1-C_4) -alkoxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_8)$ -alkyl)-amino steht;
- R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , $R^{12a}-CO$, $R^{12a}-O-CO$, $R^{12b}-CO$ oder $R^{12a}-S(O)_2$ steht;
- R^{12a} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_5-C_{10}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder den Rest R^{15} steht;
- R^{12b} für Amino, Di- $((C_1-C_{10})$ -alkyl)-amino oder $R^{12a}-NH$ steht;
- R^{13} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht;
- R^{15} für $R^{16}-(C_1-C_6)$ -alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für einen Rest eines 6-gliedrigen bis 14-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschieden Het roatome aus der

- Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und die Reihe auch durch einen oder mehrere gleich oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{20} für eine direkte Bindung oder (C_1-C_2) -Alkylen steht;
- 5 R^{21} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl, den Rest Het- oder Het- (C_1-C_4) -alkyl steht, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden
- 10 sein können;
- R^{22} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{30} für einen der Reste $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ -, $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ -, $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ -, $R^{32}-O-R^{31}$ - und $R^{32}-S-R^{31}$ - steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden
- 15 sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R^{31} für den zweiwertigen Rest $-R^{33}-R^{34}-R^{35}-R^{36}$ - steht, wobei R^{38} an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- R^{32} für Wasserstoff, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im
- 20 Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl oder (C_1-C_6) -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 bis 6 Fluoratome substituiert sein kann, steht;
- R^{33} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_4) -Alkylenrest steht;
- 25 R^{34} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_5-C_6) -Cycloalkylen, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen und gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen steht;
- R^{35} für eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen (C_1-C_6) -Alkylenrest steht;
- R^{36} für eine direkte Bindung, die Gruppe $-CO-$ oder die Gruppe $-S(O)_n-$ steht;
- 30 Het für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1 der 2

- gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;
- n für 1 oder 2 steht;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 10 4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin
- W für den zweiwertigen Rest $R^1-A-C(R^{13})$ steht;
- Y für eine Carbonylgruppe steht;
- A für eine direkte Bindung, einen der zweiwertigen Reste (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl, Phenyl- (C_1-C_2) -alkyl oder für einen zweiwertigen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann und einfach oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei in dem Rest Phenylalkyl der Rest R^1 an die
- 15 Phenylengruppe gebunden ist;
- 20 B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest steht, wobei der Methylenrest und der Ethylenrest unsubstituiert sind oder substituiert sind durch einen Rest aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls
- 25 substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl;
- E für Tetrazolyl oder $R^{10}CO$ steht;
- R für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl steht, wobei alle Reste R unabhängig
- 30 voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können;

- R¹** für Wasserstoff, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes R²¹-((C₆-C₁₀)-Aryl), im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R²¹-((C₆-C₁₀)-Aryl))-(C₁-C₆)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C₁-C₄)-alkyl, für einen der Reste X-NH-C(=NH)-R²⁰-, X¹-NH-R²⁰- und O=, oder (C₁-C₁₀)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, steht;
- X** für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino steht;
- X¹** eine der Bedeutungen von X hat oder für R'-NH-C(=N-R'') steht, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- R²** für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht;
- R³** für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, R¹¹NH, COOR²¹, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ steht;
- R⁴** für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das unsubstituiert ist oder einfach oder zweifach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, R⁵, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, R⁶-CO, R⁷-CO, Tetrazolyl und Trifluormethyl;
- R⁵** für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder einen Rest eines gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen, 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringes, der aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig

gesättigt sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, steht;

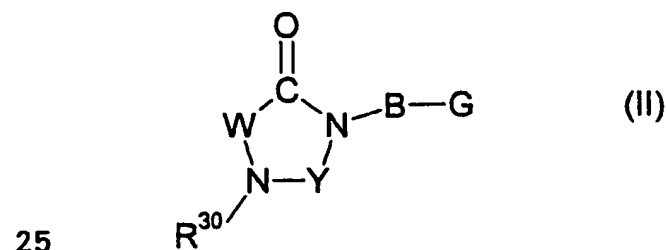
- 5 R^6 für einen Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure oder den Rest eines Dipeptids oder Tripeptids steht, sowie für deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können und wobei die Stickstoffatome in den Amidbindungen in der Gruppe R^6 -CO einen Rest R als Substituenten tragen können;
- 10 R^7 für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, gesättigten monocyclischen Heterocyclus steht, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei zusätzliche Ring-Stickstoffatome gleiche oder
- 15 verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff, R^h , HCO, R^h CO, R^h O-CO, HO-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl und R^h O-CO-(C_1 - C_4)-Alkyl als Substituenten tragen können und R^h für (C_1 - C_4)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl steht;
- 20 R^{10} für Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryloxy, (C_1 - C_6)-Alkylcarbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkoxy, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Arylcarbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-((C_1 - C_8)-alkyl)-amino steht;
- 25 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO oder R^{12a} -S(O)₂ steht;
- R^{12a} für (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_2 - C_8)-Alkenyl, (C_2 - C_8)-Alkynyl, (C_5 - C_6)-Cycloalkyl, (C_5 - C_6)-Cycloalkyl-(C_1 - C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls
- 30 substituiertes Heteroaryl-(C_1 - C_4)-alkyl oder den Rest R^{15} steht;
- R^{12b} für Amino, Di-((C_1 - C_8)-alkyl)-amino oder R^{12a} -NH steht;

- R^{13} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht;
- R^{15} für R^{16} -(C_1-C_6)-alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für einen Rest eines 6-gliedrigen bis 12-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Ringes steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{20} für eine direkte Bindung oder Methylen steht;
- 10 R^{21} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl-(C_1-C_2)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C_1-C_2)-alkyl steht, wobei Alkylreste einfach bis vierfach durch Fluor substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 15 R^{30} für einen der Reste $R^{32}-(C(R)(R))_m-R^{31}$ -, $R^{32}-CR=CR-R^{31}$ -, $R^{32}-C\equiv C-R^{31}$ -, $R^{32}-O-R^{31}$ - und $R^{32}-S-R^{31}$ - steht, wobei die Reste R unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben können und gleich oder verschieden sein können, und m für 1, 2 oder 3 steht;
- R^{31} für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen, im Arylenrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Arylen-(C_1-C_4)-alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkylen, (C_5-C_6) -Cycloalkylen-(C_1-C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen oder im Heteroarylenrest gegebenenfalls substituiertes Heteroarylen-(C_1-C_4)-alkyl steht, wobei im Falle des Arylenalkylrestes, des Cycloalkylenalkylrestes und des Heteroarylenalkylrestes die Alkylgruppe an das Stickstoffatom im Imidazolidinring in der Formel I gebunden ist;
- 25 R^{32} für Wasserstoff, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl-(C_1-C_4)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C_1-C_4)-alkyl oder (C_1-C_6) -Alkyl, das gegebenenfalls
- 30

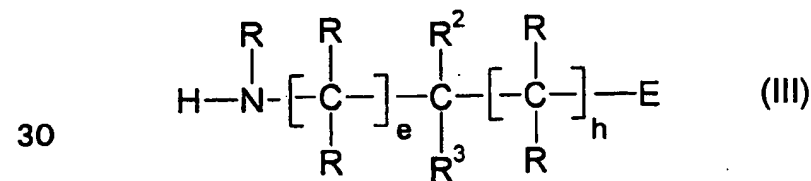
- durch 1 bis 6 Fluoratome substituiert sein kann, st h t;
- Het für einen Rest ines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 10-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringes steht, der 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und O als
- 5 Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und gleich oder verschieden sein können;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,
- 10 und ihre physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin B für unsubstituiertes Methylen steht oder für Methylen steht, das durch einen (C₁-C₈)-Alkylrest substituiert ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und
- 15 Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine
- 20 Fragmentkondensation einer Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III,



durchführt, wobei in den Formeln II und III die Gruppen W, Y, B, E, R, R², R³, R³⁰ sowie e und h wie in den Ansprüchen 1 bis 5 angegeben definiert sind oder auch funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen enthalten sein können, und wobei G für Hydroxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl oder aktivierte Carbonsäurederivate steht.

7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.
- 10 8. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und einen pharmazeutisch einwandfreien Träger enthält.
- 15 9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Entzündungshemmstoffe.
- 20 10. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe der Arthritis, der rheumatoiden Arthritis, der Polyarthritis, der inflammatory bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus, der Multiplen Sklerose oder von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
- 25 11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträgliche Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von Asthma oder Allergien.
- 30 12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträgliche Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von

Restenosen, von Diabetes, der Schädigung von Organtransplantaten, von Immunerkrankungen, von Autoimmunerkrankungen, von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung oder der Malaria.

- 5 13. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Hemmung der Adhäsion und/oder der Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K5/02 C07D233/32 A61K31/415 A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 14008 A (CASSELLA AG) 26 May 1995 (1995-05-26) the whole document	1-13
X,P	DE 196 47 380 A (HOECHST AG) 20 May 1998 (1998-05-20) cited in the application the whole document	1-13
X,P	DE 196 47 381 A (HOECHST AG) 20 May 1998 (1998-05-20) cited in the application the whole document	1-13
X,P	DE 196 47 382 A (HOECHST AG) 20 May 1998 (1998-05-20) cited in the application the whole document	1-13
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 1999

Date of mailing of the international search report

17/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 41 26 277 A (CASSELLA AG) 11 February 1993 (1993-02-11) cited in the application the whole document	1-13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 18, 2 November 1998 (1998-11-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 225489, H U STILZ ET AL.: "From a peptide lead to an orally active peptidomimetic fibrinogen receptor antagonist " XP002114309 & LETTERS IN PEPTIDE SCIENCE, vol. 5, no. 2-3, May 1998 (1998-05), pages 215-221, ESCOM SCIENCE PUBLISHERS, NL ISSN: 0929-5666 abstract	1-13
E	DE 197 51 251 A (HOECHST MARION ROUSSELL DEUTSCHLAND GMBH) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application the whole document	1-13
P,X	EP 0 905 139 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 31 March 1999 (1999-03-31) cited in the application the whole document	1-13
P,X	EP 0 903 353 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 24 March 1999 (1999-03-24) cited in the application the whole document	1-13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9514008 A	26-05-1995	DE 4338944 A	18-05-1995
		DE 4427979 A	15-02-1996
		AU 693811 B	09-07-1998
		AU 7939794 A	06-06-1995
		CA 2169643 A	26-05-1995
		CN 1134696 A	30-10-1996
		CZ 9601162 A	16-10-1996
		EP 0729460 A	04-09-1996
		FI 962043 A	14-05-1996
		HU 74736 A	28-02-1997
		JP 9505062 T	20-05-1997
		PL 314306 A	02-09-1996
		SK 58596 A	07-05-1997
		ZA 9409017 A	15-05-1995
DE 19647380 A	20-05-1998	AU 4515997 A	21-05-1998
		CA 2220784 A	15-05-1998
		CZ 9703599 A	17-06-1998
		EP 0842943 A	20-05-1998
		HR 970605 A	31-08-1998
		HU 9702035 A	28-07-1998
		JP 10147573 A	02-06-1998
		NO 975244 A	18-05-1998
		PL 323128 A	25-05-1998
		SK 152697 A	03-06-1998
DE 19647381 A	20-05-1998	AU 4515597 A	21-05-1998
		CA 2220777 A	15-05-1998
		CN 1182746 A	27-05-1998
		CZ 9703601 A	17-06-1998
		EP 0842945 A	20-05-1998
		HR 970604 A	31-08-1998
		HU 9702036 A	28-07-1998
		JP 10158298 A	16-06-1998
		NO 975246 A	18-05-1998
		NZ 329176 A	29-03-1999
		PL 323129 A	25-05-1998
		SK 152797 A	03-06-1998
DE 19647382 A	20-05-1998	AU 4525797 A	21-05-1998
		CA 2220822 A	15-05-1998
		CN 1193022 A	16-09-1998
		CZ 9703600 A	17-06-1998
		EP 0842944 A	20-05-1998
		HR 970606 A	31-08-1998
		HU 9702034 A	28-07-1998
		JP 10147574 A	02-06-1998
		NO 975245 A	18-05-1998
		NZ 329177 A	25-11-1998
		PL 323130 A	25-05-1998
		SK 152597 A	03-06-1998
DE 4126277 A	11-02-1993	AT 128985 T	15-10-1995
		AU 651716 B	28-07-1994
		AU 2089292 A	11-03-1993
		CA 2075590 A	09-02-1993
		DE 59203976 D	16-11-1995
		DK 530505 T	12-02-1996

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4126277 A		EP 0530505 A	10-03-1993
		ES 2081000 T	16-02-1996
		GR 3018557 T	31-03-1996
		IL 102759 A	10-06-1997
		JP 5213895 A	24-08-1993
		US 5389614 A	14-02-1995
DE 19751251 A	20-05-1999	AU 9242198 A	10-06-1999
		EP 0918059 A	26-05-1999
		NO 985368 A	20-05-1999
		PL 329790 A	24-05-1999
EP 905139 A	31-03-1999	DE 19741873 A	25-03-1999
		AU 8614898 A	15-04-1999
		CA 2247735 A	23-03-1999
		CN 1216767 A	19-05-1999
		CZ 9803031 A	14-04-1999
		HR 980519 A	30-06-1999
		HU 9802143 A	28-06-1999
		NO 984414 A	24-03-1999
		PL 328789 A	29-03-1999
EP 903353 A	24-03-1999	DE 19741235 A	25-03-1999
		AU 8523198 A	01-04-1999
		CN 1218047 A	02-06-1999
		CZ 9802988 A	14-04-1999
		HR 980511 A	30-06-1999
		HU 9802121 A	28-06-1999
		NO 984309 A	19-03-1999
		PL 328686 A	29-03-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07K5/02 C07D233/32 A61K31/415 A61K38/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 14008 A (CASSELLA AG) 26. Mai 1995 (1995-05-26) das ganze Dokument	1-13
X, P	DE 196 47 380 A (HOECHST AG) 20. Mai 1998 (1998-05-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
X, P	DE 196 47 381 A (HOECHST AG) 20. Mai 1998 (1998-05-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
X, P	DE 196 47 382 A (HOECHST AG) 20. Mai 1998 (1998-05-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Masturzo, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 41 26 277 A (CASSELLA AG) 11. Februar 1993 (1993-02-11) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 18, 2. November 1998 (1998-11-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 225489, H U STILZ ET AL.: "From a peptide lead to an orally active peptidomimetic fibrinogen receptor antagonist " XP002114309 & LETTERS IN PEPTIDE SCIENCE, Bd. 5, Nr. 2-3, Mai 1998 (1998-05), Seiten 215-221, ESCOM SCIENCE PUBLISHERS, NL ISSN: 0929-5666 Zusammenfassung	1-13
E	DE 197 51 251 A (HOECHST MARION ROUSSELL DEUTSCHLAND GMBH) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
P,X	EP 0 905 139 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 31. März 1999 (1999-03-31) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
P,X	EP 0 903 353 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 24. März 1999 (1999-03-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intr. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03072

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9514008 A	26-05-1995	DE 4338944 A	18-05-1995
		DE 4427979 A	15-02-1996
		AU 693811 B	09-07-1998
		AU 7939794 A	06-06-1995
		CA 2169643 A	26-05-1995
		CN 1134696 A	30-10-1996
		CZ 9601162 A	16-10-1996
		EP 0729460 A	04-09-1996
		FI 962043 A	14-05-1996
		HU 74736 A	28-02-1997
		JP 9505062 T	20-05-1997
		PL 314306 A	02-09-1996
		SK 58596 A	07-05-1997
		ZA 9409017 A	15-05-1995
DE 19647380 A	20-05-1998	AU 4515997 A	21-05-1998
		CA 2220784 A	15-05-1998
		CZ 9703599 A	17-06-1998
		EP 0842943 A	20-05-1998
		HR 970605 A	31-08-1998
		HU 9702035 A	28-07-1998
		JP 10147573 A	02-06-1998
		NO 975244 A	18-05-1998
		PL 323128 A	25-05-1998
		SK 152697 A	03-06-1998
DE 19647381 A	20-05-1998	AU 4515597 A	21-05-1998
		CA 2220777 A	15-05-1998
		CN 1182746 A	27-05-1998
		CZ 9703601 A	17-06-1998
		EP 0842945 A	20-05-1998
		HR 970604 A	31-08-1998
		HU 9702036 A	28-07-1998
		JP 10158298 A	16-06-1998
		NO 975246 A	18-05-1998
		NZ 329176 A	29-03-1999
		PL 323129 A	25-05-1998
		SK 152797 A	03-06-1998
DE 19647382 A	20-05-1998	AU 4525797 A	21-05-1998
		CA 2220822 A	15-05-1998
		CN 1193022 A	16-09-1998
		CZ 9703600 A	17-06-1998
		EP 0842944 A	20-05-1998
		HR 970606 A	31-08-1998
		HU 9702034 A	28-07-1998
		JP 10147574 A	02-06-1998
		NO 975245 A	18-05-1998
		NZ 329177 A	25-11-1998
		PL 323130 A	25-05-1998
		SK 152597 A	03-06-1998
DE 4126277 A	11-02-1993	AT 128985 T	15-10-1995
		AU 651716 B	28-07-1994
		AU 2089292 A	11-03-1993
		CA 2075590 A	09-02-1993
		DE 59203976 D	16-11-1995
		DK 530505 T	12-02-1996

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4126277 A		EP 0530505 A	10-03-1993
		ES 2081000 T	16-02-1996
		GR 3018557 T	31-03-1996
		IL 102759 A	10-06-1997
		JP 5213895 A	24-08-1993
		US 5389614 A	14-02-1995
DE 19751251 A	20-05-1999	AU 9242198 A	10-06-1999
		EP 0918059 A	26-05-1999
		NO 985368 A	20-05-1999
		PL 329790 A	24-05-1999
EP 905139 A	31-03-1999	DE 19741873 A	25-03-1999
		AU 8614898 A	15-04-1999
		CA 2247735 A	23-03-1999
		CN 1216767 A	19-05-1999
		CZ 9803031 A	14-04-1999
		HR 980519 A	30-06-1999
		HU 9802143 A	28-06-1999
		NO 984414 A	24-03-1999
		PL 328789 A	29-03-1999
EP 903353 A	24-03-1999	DE 19741235 A	25-03-1999
		AU 8523198 A	01-04-1999
		CN 1218047 A	02-06-1999
		CZ 9802988 A	14-04-1999
		HR 980511 A	30-06-1999
		HU 9802121 A	28-06-1999
		NO 984309 A	19-03-1999
		PL 328686 A	29-03-1999